

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-209366

(43)公開日 平成11年(1999) 8月3日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 D 311/70		C 0 7 D 311/70
A 6 1 K 31/35	A B N	A 6 1 K 31/35 A B N
31/38	A B S	31/38 A B S
31/40	A B Q	31/40 A B Q
31/44	A C D	31/44 A C D
審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願平10-11825

(22)出願日 平成10年(1998) 1月23日

(71)出願人 000003986

日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町 3丁目 7番地 1

(72)発明者 谷川 啓造

千葉県船橋市坪井町722番地 1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 生頼 一彦

千葉県船橋市坪井町722番地 1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 佐藤 雅之

千葉県船橋市坪井町722番地 1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

最終頁に続く

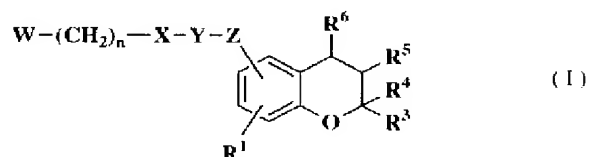
(54)【発明の名称】 クロマン誘導体及び心不全治療薬

(57)【要約】

【課題】 心不全治療薬の提供。

【解決手段】 式 (I)

【化 1】



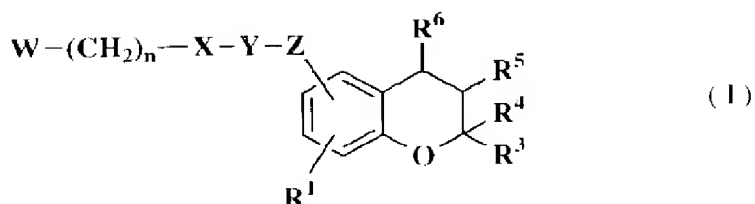
〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基等を意味する。 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基を意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。 R^5 は、 R^6 と一緒にって結合を意味するか又は R^6 と一緒にってエポキシ基を意味する。 R^6 は、 R^5 と一緒にって結合を意味するか又は R^5 と一緒にってエポキシ基を意味する。 n は、0～4の整数を

意味する。 X は、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 又は NR^8 意味する。 Y は、 X が $C=O$ 、 CH_2 又は SO_2 のとき、 NR^9 を意味し、 X が NR^8 のとき、 $C=O$ を意味する。 Z は、存在しないか又は CH_2 若しくは NR^{10} を意味する。〕により表されるクロマン誘導体又はその塩を有効成分とする心不全治療薬の提供。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



〔式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基〔該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。〕、 C_{1-6} アルコキシ基〔該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基（該フェニル基は、 R^2 （ R^2 は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を意味する）により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。〕、 C_{3-6} シクロアルキル基〔該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。〕、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基〔該アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。〕、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルウレア基、 C_{1-6} アルキルチオウレア基、アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ（アリール C_{1-6} アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリール C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール C_{1-6} アルキルウレア基、アリールチオウレア基及びアリール C_{1-6} アルキルチオウレア基は、何れも R^7 （ R^7 は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基を意味する）により任意に置換されていてもよい〕を意味する。 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基〔該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。〕を意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。 R^5 は、 R^6 と一緒に結合を意味するか又は R^6 と一緒に結合を意味するか又は R^5 と一緒に結合を意味するか又は R^5 と一緒に結合を意味する。 n は、0～4の整数を意味する。 X は、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 又は NR^9 （ R^9 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい）を意味する）を意味する。 Y は、 X が $C=O$ 、 CH_2 又は SO_2 のとき、 N 、 R^9 （ R^9 は、 R^8 と同じ意味を表す）を意味し、 X が NR^9 のとき、 $C=O$ を意味する。 Z は、存在しないか又は CH_2 若しくは NR^{10} （ R^{10} は、 R^8 と同じ意味を表す）を意味する。 W は、

ボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール C_{1-6} アルキルウレア基、アリールチオウレア基又はアリール C_{1-6} アルキルチオウレア基〔該アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ（アリール C_{1-6} アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリール C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール C_{1-6} アルキルウレア基、アリールチオウレア基及びアリール C_{1-6} アルキルチオウレア基は、何れも R^7 （ R^7 は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基を意味する）により任意に置換されていてもよい〕を意味する。 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基〔該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。〕を意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。 R^5 は、 R^6 と一緒に結合を意味するか又は R^6 と一緒に結合を意味するか又は R^5 と一緒に結合を意味するか又は R^5 と一緒に結合を意味する。 n は、0～4の整数を意味する。 X は、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 又は NR^9 （ R^9 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい）を意味する）を意味する。 Y は、 X が $C=O$ 、 CH_2 又は SO_2 のとき、 N 、 R^9 （ R^9 は、 R^8 と同じ意味を表す）を意味し、 X が NR^9 のとき、 $C=O$ を意味する。 Z は、存在しないか又は CH_2 若しくは NR^{10} （ R^{10} は、 R^8 と同じ意味を表す）を意味する。

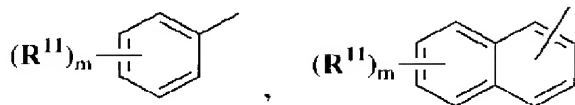
W は、

【化2】



【請求項6】 R^3 及び R^4 が、共にメチル基を意味する請求項5記載のクロマン誘導体又はその塩。

【請求項7】 Wが、
【化3】



である請求項6記載のクロマン誘導体又はその塩。

【請求項8】 X-Y-Zの組み合わせが-C(O)-NH-、-C(O)-NMe-、-NH-C(O)-NH-である請求項7記載のクロマン誘導体又はその塩。

【請求項9】 R¹が、ニトロ基で、R¹¹が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フェニル基、ニトロ基、水酸基、ジメチルアミノ基、アセタミド基で、X-Y-Zの組み合わせが-C(O)-NH-である請求項8記載のクロマン誘導体又はその塩。

【請求項10】 請求項1記載のクロマン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項11】 請求項1記載のクロマン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする心不全治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薬学上の活性を有するクロマン誘導体のヒトを含む哺乳動物に対する心不

全治療の用途に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】心臓の機能不全状態である心不全は、心臓収縮力の低下に基づく疾患であり、その治療には、心筋収縮力を増加させる薬剤が臨床上使用されている。しかし、これらの薬剤には、心拍数増加作用に基づく心筋エネルギー過剰消費が問題であるとされ、長期投与の際の生命予後改善効果に課題があると言われている。したがって、心拍数を減少させることにより心筋エネルギー消費の負担を軽減させる薬剤の開発が望まれている。特開平7-300414号公報には、4位に窒素官能基を有するクロマン誘導体が上述の心拍数減少作用を有し、心不全治療薬として有効であることが報告されている。

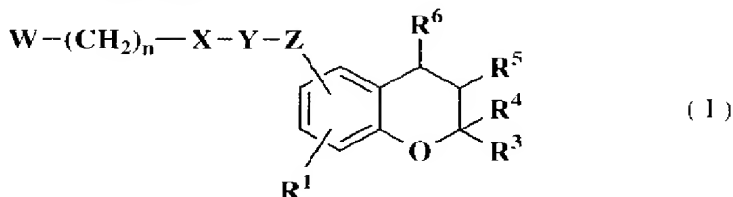
【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、4位に窒素官能基を有さないクロマン誘導体を鋭意探索した結果、式(1)で表されるクロマン誘導体に強い徐脈作用があり、心不全治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成した。

【0004】本発明は、式(1)

【0005】

【化4】



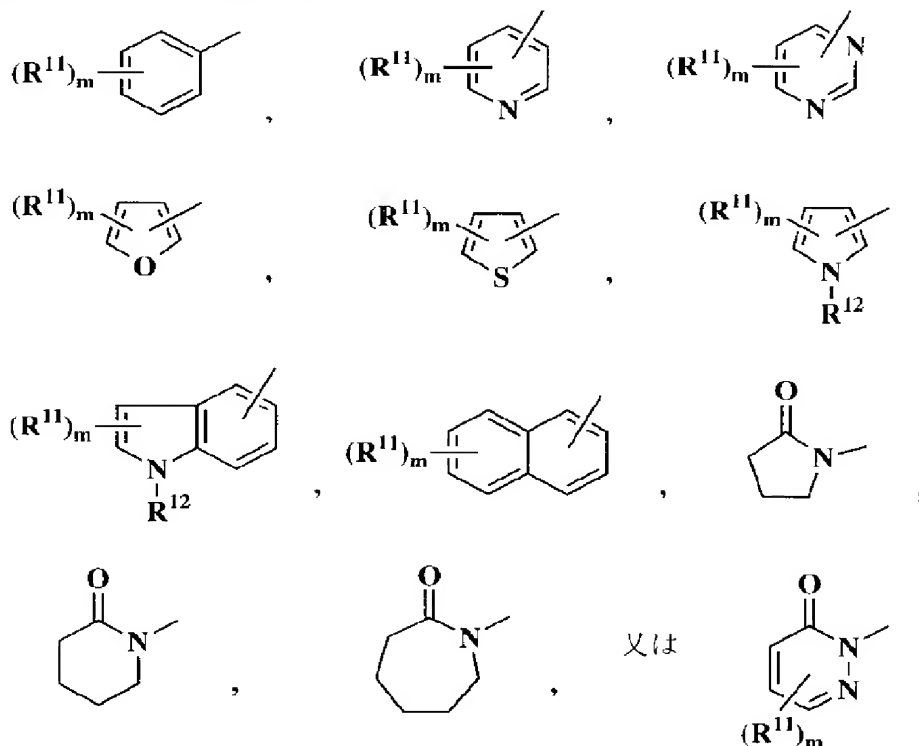
【0006】〔式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基〔該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい〕、C₁₋₆アルコキシ基〔該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基〔該フェニル基は、R²（R²は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を意味する）により任意に置換されていてもよい〕、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい〕、C₃₋₆シクロアルキル基〔該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、フェニル基〔該フェニル基は、R²により任意に置換されていてもよい〕、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい〕、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基〔該アルキルアミノ基及びジC₁₋₆アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₆

アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい〕、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルウレア基、C₁₋₆アルキルチオウレア基、アリールC₁₋₆アルキルアミノ基、ジ（アリールC₁₋₆アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリールC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリールC₁₋₆アルキル）アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールC₁₋₆アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリールC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリールC₁₋₆アルキルウレア基、アリールチオウレア基又はアリールC₁₋₆アルキルチオウレア基〔該アリールC₁₋₆アルキルアミノ基、ジ（アリールC₁₋₆アルキル）アミノ基、ア

リールカルボニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ(アリール C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール C_{1-6} アルキルウレア基、アリールチオウレア基及びアリール C_{1-6} アルキルチオウレア基は、何れも R^7 (R^7 は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基(該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい)、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基を意味する)により任意に置換されていてもよい}を意味する。 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子若しくは C_{1-6} アルキル基(該アルキル基

は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。)を意味するか又は R^3 と R^4 が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。 R^5 は、 R^6 と一緒にって結合を意味するか又は R^5 と一緒にってエポキシ基を意味する。 R^6 は、 R^5 と一緒にって結合を意味するか又は R^5 と一緒にってエポキシ基を意味する。 n は、0~4の整数を意味する。 X は、 $C=O$ 、 CH_2 、 SO_2 又は NR^8 (R^8 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基(該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい)を意味する)を意味する。 Y は、 X が $C=O$ 、 CH_2 又は SO_2 のとき、 NR^9 (R^9 は、 R^8 と同じ意味を表す)を意味し、 X が NR^8 のとき、 $C=O$ を意味する。 Z は、存在しないか又は CH_2 若しくは NR^{10} (R^{10} は、 R^8 と同じ意味を表す)を意味する。 W は、

【化5】



(式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子又は C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ基(該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、フェニル基(該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカル

ボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシル基又はアリールカルボニル基を意味する。 m は、1~3の整数を意味する。 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル基を意味する)により表されるクロマン誘導体又はその塩及び該誘導体又はその塩を有効成分とする心不全治療薬である。

【0007】本発明化合物は、強い心拍数減少作用を有し、心機能の改善に有効であり、心不全治療薬として用いることができる。

【0008】次に、本発明化合物(I)の各置換基を具体的に説明する。なお、本明細書中「 n 」はノルマルを

「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを意味する。

【0009】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

【0010】 C_{1-6} アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、*i*-ペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルプロピル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-*n*-ペンチル、1,1,2-トリメチル-*n*-プロピル、1,2,2-トリメチル-*n*-プロピル、3,3-ジメチル-*n*-ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、シアノメチル及びヒドロキシメチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル及び*n*-ブチルが挙げられる。

【0011】 C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、*i*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、1-メチル-*n*-ペンチルオキシ、1,1,2-トリメチル-*n*-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-*n*-プロポキシ及び3,3-ジメチル-*n*-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ及び*i*-プロポキシが挙げられる。

【0012】アリール基としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントリル及びフェナントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ビフェニル及びナフチルが挙げられる。

【0013】 C_{3-6} シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0014】 C_{1-6} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*i*-プロピルアミノ、*c*-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*i*-ブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ、*c*-ブチルアミノ、1-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、*i*-ペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、*t*-ペンチルアミノ、*c*-ペンチルアミノ、1-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、3-ヘキシルアミノ、*c*-ヘキシルアミノ、1-メチル-*n*-ペンチルアミノ、1,1,2-トリメチル-*n*-プロピルアミノ、1,2,2-トリメチル-*n*-プロピルアミノ及び3,3-ジメチル-*n*-ブチルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*i*-プロピルアミノ及び*n*-ブチルアミノが挙げられ

る。

【0015】 C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*n*-プロピルアミノ、ジ-*i*-プロピルアミノ、ジ-*c*-プロピルアミノ、ジ-*n*-ブチルアミノ、ジ-*i*-ブチルアミノ、ジ-*s*-ブチルアミノ、ジ-*t*-ブチルアミノ、ジ-*c*-ブチルアミノ、ジ-1-ペンチルアミノ、ジ-2-ペンチルアミノ、ジ-3-ペンチルアミノ、ジ-*i*-ペンチルアミノ、ジ-ネオペンチルアミノ、ジ-*t*-ペンチルアミノ、ジ-*c*-ペンチルアミノ、ジ-1-ヘキシルアミノ、ジ-2-ヘキシルアミノ、ジ-3-ヘキシルアミノ、ジ-*c*-ヘキシルアミノ、ジ-(1-メチル-*n*-ペンチル)アミノ、ジ-(1,1,2-トリメチル-*n*-プロピル)アミノ、ジ-(1,2,2-トリメチル-*n*-プロピル)アミノ、ジ-(3,3-ジメチル-*n*-ブチル)アミノ、メチル(エチル)アミノ、メチル(*n*-プロピル)アミノ、メチル(*i*-プロピル)アミノ、メチル(*c*-プロピル)アミノ、メチル(*n*-ブチル)アミノ、メチル(*i*-ブチル)アミノ、メチル(*s*-ブチル)アミノ、メチル(*t*-ブチル)アミノ、メチル(*c*-ブチル)アミノ、エチル(*n*-プロピル)アミノ、エチル(*i*-プロピル)アミノ、エチル(*c*-プロピル)アミノ、エチル(*n*-ブチル)アミノ、エチル(*i*-ブチル)アミノ、エチル(*s*-ブチル)アミノ、エチル(*t*-ブチル)アミノ、エチル(*c*-ブチル)アミノ、*n*-プロピル(*i*-プロピル)アミノ、*n*-プロピル(*c*-プロピル)アミノ、*n*-プロピル(*n*-ブチル)アミノ、*n*-プロピル(*i*-ブチル)アミノ、*n*-プロピル(*s*-ブチル)アミノ、*n*-プロピル(*t*-ブチル)アミノ、*n*-プロピル(*c*-ブチル)アミノ、*i*-プロピル(*c*-プロピル)アミノ、*i*-プロピル(*n*-ブチル)アミノ、*i*-プロピル(*i*-ブチル)アミノ、*i*-プロピル(*s*-ブチル)アミノ、*i*-プロピル(*t*-ブチル)アミノ、*i*-プロピル(*c*-ブチル)アミノ、*c*-プロピル(*n*-ブチル)アミノ、*c*-プロピル(*i*-ブチル)アミノ、*c*-プロピル(*s*-ブチル)アミノ、*c*-プロピル(*t*-ブチル)アミノ、*c*-プロピル(*c*-ブチル)アミノ、*n*-ブチル(*i*-ブチル)アミノ、*n*-ブチル(*s*-ブチル)アミノ、*n*-ブチル(*t*-ブチル)アミノ、*n*-ブチル(*c*-ブチル)アミノ、*i*-ブチル(*s*-ブチル)アミノ、*i*-ブチル(*t*-ブチル)アミノ、*i*-ブチル(*c*-ブチル)アミノ、*s*-ブチル(*t*-ブチル)アミノ、*s*-ブチル(*c*-ブチル)アミノ及び*t*-ブチル(*c*-ブチル)アミノ等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*n*-プロピルアミノ、ジ-*i*-プロピルアミノ及びジ-*n*-ブチルアミノが挙げられる。

【0016】アリール C_{1-6} アルキルアミノ基としては、ベンジルアミノ、*o*-メチルベンジルアミノ、*m*-メチルベンジルアミノ、*p*-メチルベンジルアミノ、*o*-クロルベンジルアミノ、*m*-クロルベンジルアミノ、*p*-クロルベンジルアミノ、*o*-フルオロベンジルアミノ、*p*-フルオロベンジルアミノ、*o*-メトキシベンジルアミノ、*p*-メトキシベンジルアミノ、*p*-ニトロベンジルアミノ、*p*-シアノベンジルアミノ、フェネチルアミノ、*o*-メチルフェネチルアミノ、*m*-メチルフェネチルアミノ、*p*-メチルフェネチル

アミノ、*o*-クロルフェネチルアミノ、*m*-クロルフェネチルアミノ、*p*-クロルフェネチルアミノ、*o*-フルオロフェネチルアミノ、*p*-フルオロフェネチルアミノ、*o*-メトキシフェネチルアミノ、*p*-メトキシフェネチルアミノ、*p*-ニトロフェネチルアミノ、*p*-シアノフェネチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、フェニルブチルアミノ、フェニルペンチルアミノ、フェニルヘキシルアミノ、ナフチルアミノ、ビフェニルアミノ、アントリルアミノ及びフェナントリルアミノが挙げられる。好ましくは、ベンジルアミノ、*p*-メチルベンジルアミノ、フェネチルアミノ、*p*-メトキシフェネチルアミノ及びフェニルプロピルアミノが挙げられる。

【0017】 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、*n*-プロピルカルボニルアミノ、*i*-プロピルカルボニルアミノ、*n*-ブチルカルボニルアミノ、*i*-ブチルカルボニルアミノ、*s*-ブチルカルボニルアミノ、*t*-ブチルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、2-ペンチルカルボニルアミノ、3-ペンチルカルボニルアミノ、*i*-ペンチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、*t*-ペンチルカルボニルアミノ、1-ヘキシルカルボニルアミノ、2-ヘキシルカルボニルアミノ及び3-ヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、*n*-プロピルカルボニルアミノ、*i*-プロピルカルボニルアミノ及び*n*-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0018】アリールカルボニルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、*o*-メチルベンゾイルアミノ、*m*-メチルベンゾイルアミノ、*p*-メチルベンゾイルアミノ、*o*-クロルベンゾイルアミノ、*p*-クロルベンゾイルアミノ、*o*-フルオロベンゾイルアミノ、*p*-フルオロベンゾイルアミノ、*o*-メトキシベンゾイルアミノ、*p*-メトキシベンゾイルアミノ、*p*-ニトロベンゾイルアミノ、*p*-シアノベンゾイルアミノ及び*p*-フェニルベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはベンゾイルアミノ及び*p*-フルオロベンゾイルアミノが挙げられる。

【0019】アリール C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基としてはフェニルアセチルアミノ、*o*-メチルフェニルアセチルアミノ、*m*-メチルフェニルアセチルアミノ、*p*-メチルフェニルアセチルアミノ、*o*-クロルフェニルアセチルアミノ、*p*-クロルフェニルアセチルアミノ、*p*-フルオロフェニルアセチルアミノ、*o*-メトキシフェニルアセチルアミノ、*p*-メトキシフェニルアセチルアミノ、*p*-ニトロフェニルアセチルアミノ、*p*-シアノフェニルアセチルアミノ、2-フェニルエチルカルボニルアミノ、3-フェニルプロピルカルボニルアミノ、4-フェニルブチルカルボニルアミノ、5-フェニルペンチルカルボニルアミノ及び6-フェニルヘキシルカルボニルアミノが挙げられる。好ましくは、フェニルアセチルアミノ及び2-フェニルエチ

ルカルボニルアミノが挙げられる。

【0020】 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、*i*-プロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、*i*-ブチルスルホニルアミノ、*s*-ブチルスルホニルアミノ、*t*-ブチルスルホニルアミノ、1-ペンチルスルホニルアミノ、2-ペンチルスルホニルアミノ、3-ペンチルスルホニルアミノ、*i*-ペンチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、*t*-ペンチルスルホニルアミノ、1-ヘキシルスルホニルアミノ、2-ヘキシルスルホニルアミノ及び3-ヘキシルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、*i*-プロピルスルホニルアミノ及び*n*-ブチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0021】アリールスルホニルアミノ基としては、ベンゼンスルホニルアミノ及び*p*-トルエンスルホニルアミノが挙げられる。

【0022】 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、*i*-プロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニル、*i*-ブチルアミノカルボニル、*s*-ブチルアミノカルボニル、*t*-ブチルアミノカルボニル、1-ペンチルアミノカルボニル、2-ペンチルアミノカルボニル、3-ペンチルアミノカルボニル、*i*-ペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、*t*-ペンチルアミノカルボニル、1-ヘキシルアミノカルボニル、2-ヘキシルアミノカルボニル及び3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、*i*-プロピルアミノカルボニル及び*n*-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0023】ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ*i*-プロピルアミノカルボニル、ジ*c*-プロピルアミノカルボニル、ジ*n*-ブチルアミノカルボニル、ジ*i*-ブチルアミノカルボニル、ジ*s*-ブチルアミノカルボニル、ジ*t*-ブチルアミノカルボニル、ジ*c*-ブチルアミノカルボニル、ジ1-ペンチルアミノカルボニル、ジ2-ペンチルアミノカルボニル、ジ3-ペンチルアミノカルボニル、ジ*i*-ペンチルアミノカルボニル、ジネオペンチルアミノカルボニル、ジ*t*-ペンチルアミノカルボニル、ジ*c*-ペンチルアミノカルボニル、ジ1-ヘキシルアミノカルボニル、ジ2-ヘキシルアミノカルボニル及びジ3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ*i*-プロピルアミノカルボニル、ジ*c*-プロピルアミノカルボニル及びジ*n*-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0024】アリール C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基としては、ベンジルアミノカルボニル、*o*-メチルベンジルアミノカルボニル、*m*-メチルベンジルアミノカルボニル、*p*-メチルベンジルアミノカルボニル、*o*-クロルベンジルアミノカルボニル、*p*-クロルベンジルアミノカルボニル、*o*-フルオロベンジルアミノカルボニル、*p*-フルオロベンジルアミノカルボニル、*o*-メトキシベンジルアミノカルボニル、*p*-メトキシベンジルアミノカルボニル、*p*-ニトロベンジルアミノカルボニル、*p*-シアノベンジルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、*p*-メチルフェネチルアミノカルボニル、*p*-クロルフェネチルアミノカルボニル、*p*-シアノフェネチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、3-フェニルプロピルアミノカルボニル、4-フェニルブチルアミノカルボニル、5-フェニルペンチルアミノカルボニル及び6-フェニルヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。好ましくは、ベンジルアミノカルボニル、*p*-メチルベンジルアミノカルボニル、*p*-クロルベンジルアミノカルボニル、*p*-フルオロベンジルアミノカルボニル及びフェネチルアミノカルボニルが挙げられる。

【0025】 C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*i*-ブチルカルボニル、*s*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、*i*-ペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、*t*-ペンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル及び3-ヘキシルカルボニルが挙げられる。好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル及び*n*-ブチルカルボニルが挙げられる。

【0026】アリールカルボニル基としては、ベンゾイル、*p*-メチルベンゾイル、*p*-*t*-ブチルベンゾイル、*p*-メトキシベンゾイル、*p*-クロルベンゾイル、*p*-ニトロベンゾイル及び*p*-シアノベンゾイルが挙げられる。好ましくは、ベンゾイル、*p*-ニトロベンゾイル及び*p*-シアノベンゾイルが挙げられる。

【0027】アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、フェニルアセチル、*p*-メチルフェニルアセチル、*p*-*t*-ブチルフェニルアセチル、*p*-メトキシフェニルアセチル、*p*-クロルフェニルアセチル、*p*-ニトロフェニルアセチル、*p*-シアノフェニルアセチル、フェネチルカルボニル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル及び6-フェニルヘキシルが挙げられる。好ましくはフェニルアセチル及びフェネチルカルボニルが挙げられる。

【0028】 C_{1-6} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、1-ペンチルオキシカルボニル、2-ペンチルオキシカルボニル、3-ペンチルオキシカルボニル、*i*-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、*t*-ペンチルオキシカルボニル、1-ヘキシルオキシカルボニル、2-ヘキシルオキシカルボニル及び3-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、1-ペンチルオキシカルボニル、2-ペンチルオキシカルボニル、3-ペンチルオキシカルボニル、*i*-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、*t*-ペンチルオキシカルボニル、1-ヘキシルオキシカルボニル、2-ヘキシルオキシカルボニル及び3-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0029】アリールオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニル、*o*-メチルフェノキシカルボニル、*p*-メチルフェノキシカルボニル、*p*-クロルフェノキシカルボニル、*p*-フルオロフェノキシカルボニル、*p*-メトキシフェノキシカルボニル、*p*-ニトロフェノキシカルボニル、*p*-シアノフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル及び2-ナフトキシカルボニルが挙げられる。

【0030】アリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、*o*-メチルベンジルオキシカルボニル、*p*-メチルベンジルオキシカルボニル、*p*-クロルベンジルオキシカルボニル、*p*-フルオロベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*p*-シアノベンジルオキシカルボニル、1-ナフトキシメチルカルボニル、2-ナフトキシメチルカルボニル及びピリジルメチルオキシカルボニルが挙げられる。

【0031】 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、*i*-プロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ、*i*-ブチルカルボニルオキシ、*s*-ブチルカルボニルオキシ、*t*-ブチルカルボニルオキシ、1-ペンチルカルボニルオキシ、2-ペンチルカルボニルオキシ、3-ペンチルカルボニルオキシ、*i*-ペンチルカルボニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、*t*-ペンチルカルボニルオキシ、1-ヘキシルカルボニルオキシ、2-ヘキシルカルボニルオキシ、3-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-*n*-ペンチルカルボニルオキシ、1,1,2-トリメチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ及び3,3-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、*i*-プロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ及び*t*-ブチルカルボニルオキシが挙げられる。

【0032】アリールカルボニルオキシ基としては、ベンゾイルオキシ、*o*-メチルベンゾイルオキシ、*p*-メチルベンゾイルオキシ、*p*-クロルベンゾイルオキシ、*p*-フルオロベンゾイルオキシ、*p*-メトキシベンゾイルオキシ、*p*-ニトロベンゾイルオキシ、*p*-シアノベンゾイルオキシ、1-ナフトイルカルボニルオキシ及び2-ナフトイルカルボニル

ニルオキシが挙げられる。

【0033】アリール C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基としては、ベンジルカルボニルオキシ、*o*-メチルベンジルカルボニルオキシ、*p*-メチルベンジルカルボニルオキシ、*p*-クロルベンジルカルボニルオキシ、*p*-フルオロベンジルカルボニルオキシ、*p*-メトキシベンジルカルボニルオキシ、*p*-ニトロベンジルカルボニルオキシ、*p*-シアノベンジルカルボニルオキシ、1-ナフトキシメチルカルボニルオキシ、2-ナフトキシメチルカルボニルオキシ及びピリジルメチルオキシカルボニルオキシが挙げられる。

【0034】 C_{1-6} アルキルウレア基としては、メチルウレア、エチルウレア、*n*-プロピルウレア、*i*-プロピルウレア、*n*-ブチルウレア、*i*-ブチルウレア、*s*-ブチルウレア、*t*-ブチルウレア、1-ペンチルウレア、2-ペンチルウレア、3-ペンチルウレア、*i*-ペンチルウレア、ネオペンチルウレア、*t*-ペンチルウレア、1-ヘキシルウレア、2-ヘキシルウレア、3-ヘキシルウレア、1-メチル-*n*-ペンチルウレア、1,1,2-トリメチル-*n*-プロピルウレア、1,2,2-トリメチル-*n*-プロピルウレア及び3,3-ジメチル-*n*-ブチルウレア等が挙げられる。

【0035】アリールウレア基としては、フェニルウレア、*o*-メチルフェニルウレア、*p*-メチルフェニルウレア、*p*-クロルフェニルウレア、*p*-フルオロフェニルウレア、*p*-メトキシフェニルウレア、*p*-ニトロフェニルウレア、*p*-シアノフェニルウレア、1-ナフチルウレア及び2-ナフチルウレアが挙げられる。

【0036】アリール C_{1-6} アルキルウレア基としては、ベンジルウレア、*o*-メチルベンジルウレア、*p*-メチルベンジルウレア、*p*-クロルベンジルウレア、*p*-フルオロベンジルウレア、*p*-メトキシベンジルウレア、*p*-ニトロベンジルウレア、*p*-シアノベンジルウレア、1-ナフチルメチルウレア、2-ナフチルメチルウレア及びピリジルメチルウレアが挙げられる。

【0037】 C_{1-6} アルキルチオウレア基としては、メチルチオウレア、エチルチオウレア、*n*-プロピルチオウレア、*i*-プロピルチオウレア、*n*-ブチルチオウレア、*i*-ブチルチオウレア、*s*-ブチルチオウレア、*t*-ブチルチオウレア、1-ペンチルチオウレア、2-ペンチルチオウレア、3-ペンチルチオウレア、*i*-ペンチルチオウレア、ネオペンチルチオウレア、*t*-ペンチルチオウレア、1-ヘキシルチオウレア、2-ヘキシルチオウレア、3-ヘキシルチオウレア、1-メチル-*n*-ペンチルチオウレア、1,1,2-トリメチル-*n*-プロピルチオウレア、1,2,2-トリメチル-*n*-プロピルチオウレア及び3,3-ジメチル-*n*-ブチルチオウレア等が挙げられる。

【0038】アリールチオウレア基としては、フェニルチオウレア、*o*-メチルフェニルチオウレア、*p*-メチルフェニルチオウレア、*p*-クロルフェニルチオウレア、*p*-フルオロフェニルチオウレア、*p*-メトキシフェニルチオウ

レア、*p*-ニトロフェニルチオウレア、*p*-シアノフェニルチオウレア、1-ナフチルチオウレア及び2-ナフチルチオウレアが挙げられる。

【0039】アリール C_{1-6} アルキルチオウレア基としては、ベンジルチオウレア、*o*-メチルベンジルチオウレア、*p*-メチルベンジルチオウレア、*p*-クロルベンジルチオウレア、*p*-フルオロベンジルチオウレア、*p*-メトキシベンジルチオウレア、*p*-ニトロベンジルチオウレア、*p*-シアノベンジルチオウレア、1-ナフチルメチルチオウレア、2-ナフチルメチルチオウレア及びピリジルメチルチオウレアが挙げられる。

【0040】本発明の好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

【0041】(1) R^1 のクロマン環上の置換位置が7位又は8位であり、Zのクロマン環上の置換位置が6位であり、 $-X-Y-Z-$ の組み合わせが $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-NMe-$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-SO_2-NH-$ 又は $-NH-C(O)-NH-$ である式(I)で表されるクロマン誘導体又はその塩。

【0042】(2) R^3 及び R^4 が、共に C_{1-6} アルキル基(該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基により任意に置換されていてもよい。)である上記(1)記載のクロマン誘導体又はその塩。

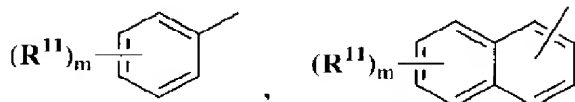
【0043】(3) R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基(該アルキル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ基(該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリールカルボニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、アリール C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ(アリール C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はアリール C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する上記(2)記載のクロマン誘導体又はその塩。

【0044】(4) R^{11} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、フェニル基(該フェニル基は、 R^2 により任意に置換されていてもよい)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を意味する上記(3)記載のクロマン誘導体又は

その塩。

【0045】(5) R^3 及び R^4 が、共にメチル基を意味する上記(4)記載のクロマン誘導体又はその塩。

【0046】(6) Wが、
【化6】



である上記(5)記載のクロマン誘導体又はその塩。

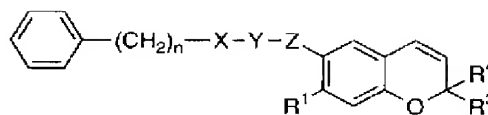
【0047】(7) X-Y-Zの組み合わせが-C(O)-NH-、-C(O)-NMe-、-NH-C(O)-NH-である上記(6)記載のクロマン誘導体又はその塩。

【0048】(8) R^1 が、ニトロ基で、 R^{11} が水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フェニル基、ニトロ基、水酸基、ジメチルアミノ基、アセタミド基で、X-Y-Zの組み合わせが-C(O)-NH-である上記(7)記載のクロマン誘導体又はその塩。

【0049】以下に、本発明に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。なお、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「Ac」はアセチル基(COCH_3)を、「-」は結合をそれぞれ意味する。

【0050】

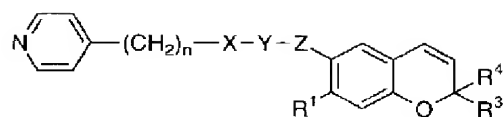
【化7】



R^1	R^3	R^4	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF_3	Me	Et	2	CO	NH	CH_2
CH_2CF_3	Et	Me	1	CO	NH	-
C_2F_5	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF_3	Me	Me	1	CO	NH	-
CH_2OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO_2	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CO	NH	-
CO_2H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH_2	NH	CH_2
CH_2OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH_2	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe_2	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH_2
NHSO_2Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH_2	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe_2	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO_2Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO_2Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Me	Me	1	CO	NH	-

【0051】

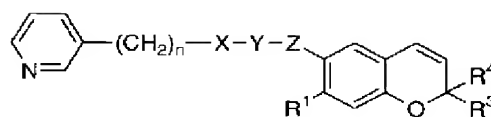
【化8】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0052】

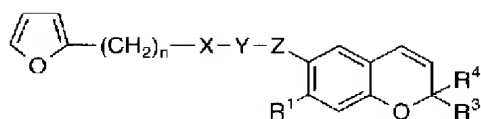
【化9】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0053】

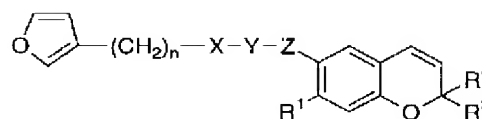
【化10】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
n-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【 0 0 5 4 】

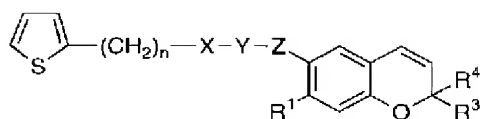
【 化 1 1 】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
n-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【 0 0 5 5 】

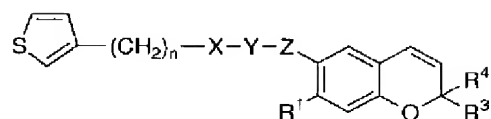
【 化 1 2 】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0056】

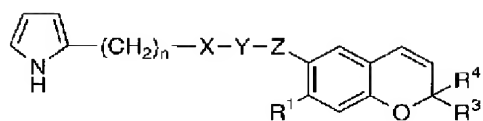
【化13】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0057】

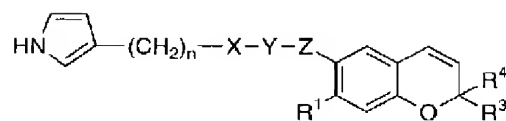
【化14】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0058】

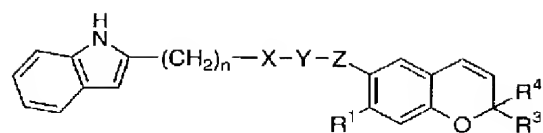
【化15】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0059】

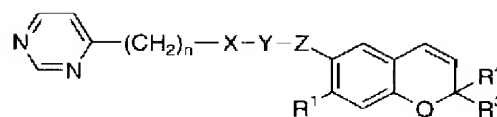
【化16】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0060】

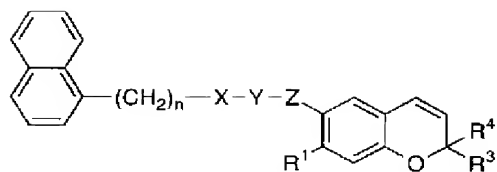
【化17】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0061】

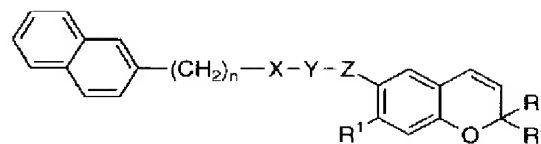
【化18】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0062】

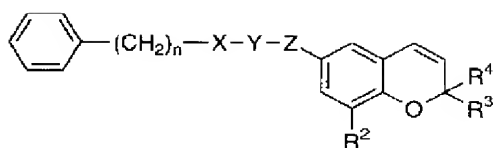
【化19】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0063】

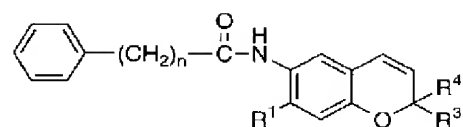
【化20】



R ²	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Et	Et	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	Me	Me	2	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Me	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
c-Pr	Me	Me	1	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	NH	CO	NH
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	n-Bu	n-Bu	1	CO	NH	-
CH ₂ OH	Me	Me	2	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	3	CO	NH	-
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	4	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CONH ₂	Et	Et	1	CO	NH	-
CONHMe	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0064】

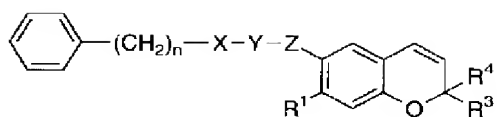
【化21】



R ¹	R ³	R ⁴	n
NO ₂	Me	Me	0
NO ₂	Me	Me	2
NO ₂	Me	Me	3
NO ₂	Me	Me	4
CN	Me	Me	0
CN	Me	Me	2
CN	Me	Me	3
CN	Me	Me	4
NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₃ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		1
NO ₂	Et	Et	0
NO ₂	Et	Et	1
NO ₂	Et	Et	2
NO ₂	Et	Et	3
NO ₂	Et	Et	4
CN	Et	Et	1
NO ₂	n-Pr	n-Pr	1
CN	n-Pr	n-Pr	1
NO ₂	i-Pr	i-Pr	1
CN	i-Pr	i-Pr	1
NO ₂	n-Bu	n-Bu	1
NO ₂	i-Bu	i-Bu	1
NO ₂	t-Bu	t-Bu	1
NO ₂	n-Pe	n-Pe	1
NO ₂	n-Hex	n-Hex	1

【0065】

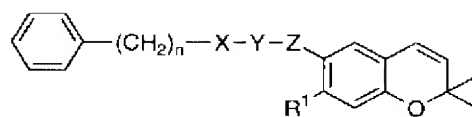
【化22】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	2	CO	NH	CH ₂
F	Me	Me	2	CO	NH	CH ₂
Br	Me	Me	2	CO	NH	CH ₂
Me	Et	Et	1	CO	NH	CH ₂
CF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
OMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
c-Pr	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CN	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
OH	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHCHO	Me	Me	2	CH ₂	NH	CH ₂
NHCN	Me	Me	2	CH ₂	NH	CH ₂
NH ₂	Me	Me	4	CH ₂	NH	CH ₂
NHMe	Me	Me	3	CH ₂	NH	CH ₂
NMe ₂	Me	Me	2	SO ₂	NH	-
NHCOMe	Et	Et	1	SO ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
CONH ₂	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
CONHMe	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	1	SO ₂	NH	-
COMe	Me	Me	1	NH	CO	NH
CO ₂ Me	Me	Me	1	NH	CO	NH
CO ₂ Ph	Me	Me	1	NH	CO	NH
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	NH	CO	NH

【0066】

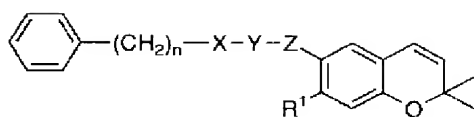
【化23】



R ¹	n	X	Y	Z
H	1	CO	NH	CH ₂
F	1	CO	NH	CH ₂
Br	1	CO	NH	CH ₂
Me	2	CO	NH	CH ₂
CF ₃	1	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	CH ₂
C ₂ F ₅	2	CO	NH	CH ₂
OMe	1	CH ₂	NH	-
OCF ₃	1	CH ₂	NH	-
CH ₂ OMe	2	CH ₂	NH	-
c-Pr	2	CH ₂	NH	-
NO ₂	2	CH ₂	NH	-
CN	2	CH ₂	NH	-
CHO	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	2	CH ₂	NH	-
OH	4	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	2	CH ₂	NH	CH ₂
NHCHO	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHCN	1	CH ₂	NH	CH ₂
NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
NHMe	1	SO ₂	NH	-
NMe ₂	1	SO ₂	NH	-
NHCOMe	1	SO ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	2	SO ₂	NH	-
CONH ₂	2	SO ₂	NH	-
CONHMe	1	NH	CO	NH
CONMe ₂	1	NH	CO	NH
COMe	2	NH	CO	NH
CO ₂ Me	2	NH	CO	NH
CO ₂ Ph	2	NH	CO	NH
CO ₂ CH ₂ Ph	2	NH	CO	NH

【0067】

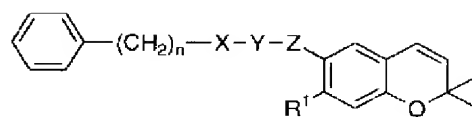
【化24】



R ¹	n	X	Y	Z
H	0	NH	CO	NH
F	2	CO	NH	-
Br	2	CO	NH	-
Me	3	CO	NH	-
CF ₃	4	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	3	CO	NH	-
C ₂ F ₅	4	CO	NH	-
OMe	0	CO	NH	-
OCF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ OMe	2	CO	NH	-
c-Pr	0	CO	NH	-
CHO	3	CO	NH	-
CO ₂ H	4	CO	NH	-
OH	3	CO	NH	-
CH ₂ OH	2	CO	NH	-
NHCHO	2	CO	NH	-
NHCN	2	CO	NH	-
NH ₂	3	CO	NH	-
NHMe	2	CO	NH	-
NMe ₂	2	CO	NH	-
NHCOMe	3	CO	NH	-
NHSO ₂ Me	2	CO	NH	-
CONH ₂	2	CO	NH	-
CONHMe	2	CO	NH	-
COMe	2	CO	NH	-
CO ₂ Me	2	CO	NH	-
CO ₂ Ph	2	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	2	CO	NH	-

【0068】

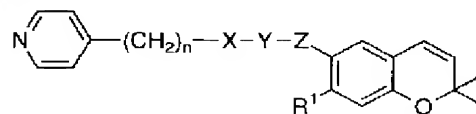
【化25】



R ¹	n	X	Y	Z
Br	1	CO	NH	-
Me	2	CO	NH	-
CF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	2	CO	NH	-
OMe	1	CO	NH	-
c-Pr	1	CO	NH	-
OH	1	NH	CO	NH
NHCHO	1	CO	NH	-
NH ₂	1	CH ₂	NH	-
NHMe	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	1	CO	NH	-
CONHMe	1	CO	NH	-
CONMe ₂	1	CO	NH	-

【0069】

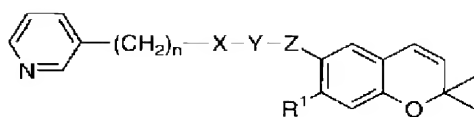
【化26】



R ¹	n	X	Y	Z
Br	1	CO	NH	-
Me	2	CO	NH	-
CF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	-
C ₂ F ₅	1	CO	NH	-
c-Pr	1	CO	NH	-
CHO	1	CO	NH	-
OH	1	NH	CO	NH
NHCHO	1	CO	NH	-
NH ₂	1	CH ₂	NH	-
NHMe	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	1	CO	NH	-
CONHMe	1	CO	NH	-
CONMe ₂	1	CO	NH	-

【0070】

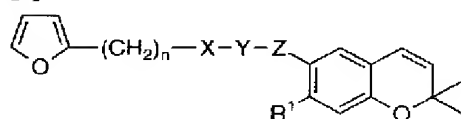
【化27】



R ¹	n	X	Y	Z
Br	1	CO	NH	-
Me	2	CO	NH	-
CF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	-
OMe	1	CO	NH	-
c-Pr	1	CO	NH	-
CHO	1	CO	NH	-
OH	1	NH	CO	NH
NHCHO	1	CO	NH	-
NH ₂	1	CO	NH	-
NHMe	1	CO	NH	-
NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	1	CH ₂	NH	-
CONHMe	1	CH ₂	NH	-
CONMe ₂	1	CO	NH	-

【0071】

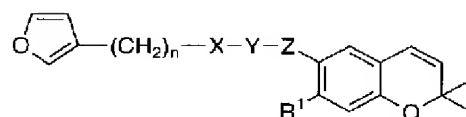
【化28】



R ¹	n	X	Y	Z
Br	1	CO	NH	-
Me	2	CO	NH	-
CF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	-
OMe	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	1	CO	NH	-
c-Pr	1	CO	NH	-
CHO	1	CO	NH	-
OH	1	NH	CO	NH
NHCHO	1	CO	NH	-
NH ₂	1	CH ₂	NH	-
NHMe	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	1	CO	NH	-
CONHMe	1	CO	NH	-
CONMe ₂	1	CO	NH	-

【0072】

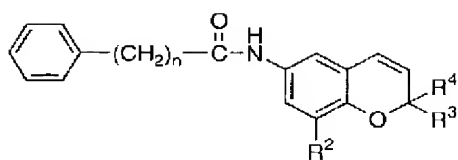
【化29】



R ¹	n	X	Y	Z
Br	1	CO	NH	-
Me	2	CO	NH	-
CF ₃	2	CO	NH	-
CH ₂ CF ₃	2	CO	NH	-
OMe	1	CO	NH	-
c-Pr	1	CO	NH	-
CHO	1	CO	NH	-
OH	1	NH	CO	NH
NHCHO	1	CO	NH	-
NH ₂	1	CH ₂	NH	-
NHMe	1	CH ₂	NH	-
NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
NHCOMe	1	CH ₂	NH	-
NHSO ₂ Me	1	CH ₂	NH	-
CONH ₂	1	CO	NH	-
CONHMe	1	CO	NH	-
CONMe ₂	1	CO	NH	-

【0073】

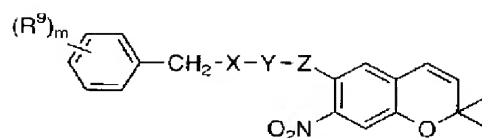
【化30】



R ²	R ³	R ⁴	n
NO ₂	Me	Me	0
NO ₂	Me	Me	1
NO ₂	Me	Me	2
NO ₂	Me	Me	3
NO ₂	Me	Me	4
NO ₂	Me	Me	1
NO ₂	Me	Me	1
CN	Me	Me	0
CN	Me	Me	2
CN	Me	Me	3
CN	Me	Me	4
NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₃ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		1
NO ₂	Et	Et	0
NO ₂	Et	Et	1
NO ₂	Et	Et	2
NO ₂	Et	Et	3
NO ₂	Et	Et	4
CN	Et	Et	1
NO ₂	n-Pr	n-Pr	1
CN	n-Pr	n-Pr	1
NO ₂	i-Pr	i-Pr	1
CN	i-Pr	i-Pr	1
NO ₂	n-Bu	n-Bu	1
NO ₂	i-Bu	i-Bu	1
NO ₂	t-Bu	t-Bu	1
NO ₂	n-Pe	n-Pe	1
NO ₂	n-Hex	n-Hex	1

【0074】

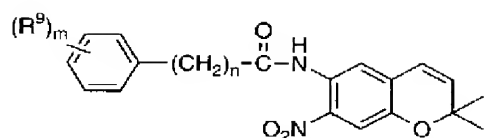
【化31】



R ⁹	m	X	Y	Z
p-OMe	1	CO	NMe	-
m,p-OCH ₂ O-	1	CO	NH	-
p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
p-F	1	CO	NH	CH ₂
p-Me	1	CO	NH	CH ₂
m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
p-Br	1	CH ₂	NH	-
m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
m,p-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
p-OMe	1	CH ₂	NH	-
p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
m-OMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-Ac	1	SO ₂	NH	-
p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
p-COPh	1	SO ₂	NH	-
p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
p-OMe	1	NH	CO	NH
m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
p-OCF ₃	1	NH	CO	NH

【0075】

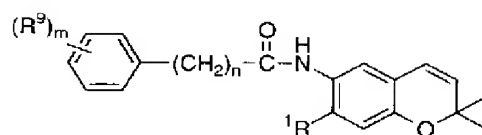
【化32】



R ⁹	m	n
p-Cl	1	2
p-OMe	1	2
p-OMe	1	2
m,p-(OMe) ₂	2	2
p-NHMe	1	2
m-OMe	1	2
m-OMe	1	3
o-OMe	1	4
p-CN	1	2
p-Ph	1	1
p-Ac	1	4
p-CO ₂ Me	1	2
p-NHAc	1	2
p-NHCONH ₂	1	2
p-OEt	1	1
p-OMe	1	1
m,p-(OMe) ₂	2	1
p-OMe	1	1
p-F	1	1
p-NHMe	1	1
m-OMe	1	1
o-OMe	1	1
p-NO ₂	1	1
p-CN	1	1
p-NMe ₂	1	1
p-Me	1	1
o-OH	1	1
p-Cl	1	1
p-Ac	1	1
p-CO ₂ Me	1	1
p-NHAc	1	1

【 0 0 7 6 】

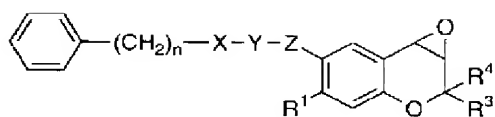
【 化 3 3 】



R ¹	R ⁹	m	n
NO ₂	m-Ph	1	1
CO ₂ Me	p-OMe	1	2
CO ₂ Me	p-OMe	1	1
CO ₂ Et	p-F	1	1
NO ₂	o-Ph	1	1
CO ₂ Me	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Et	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	m,p-Me ₃	3	1
CO ₂ Et	p-NMe ₂	1	1
CO ₂ Et	p-t-Bu	1	2
CO ₂ Et	p-NHMe	1	1
CO ₂ H	m-OMe	1	1
CO ₂ H	p-NH ₂	1	1
CO ₂ H	p-NHCONH ₂	1	1
Ac	p-CN	1	1
CO ₂ H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ H	p-Ac	1	3
Ac	p-CO ₂ Me	1	1
Ac	p-CONH ₂	1	1
Ac	p-COPh	1	1
Ac	p-NHAc	1	1
Ac	p-CF ₃	1	4
Ac	p-OMe	1	1
CO ₂ Me	p-OCF ₃	1	1

【 0 0 7 7 】

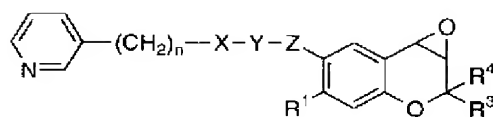
【 化 3 4 】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0078】

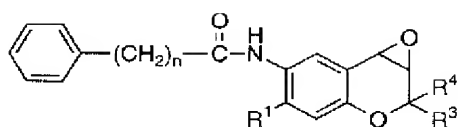
【化35】



R ¹	R ³	R ⁴	n	X	Y	Z
H	Me	Me	1	CO	NH	-
F	Me	Me	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CF ₃	Me	Et	2	CO	NH	CH ₂
CH ₂ CF ₃	Et	Me	1	CO	NH	-
C ₂ F ₅	Me	Me	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	2	CO	NH	-
OCF ₃	Me	Me	1	CO	NH	-
CH ₂ OMe	Me	Me	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	3	CO	NH	-
NO ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	1	CH ₂	NH	-
CO ₂ H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	1	CH ₂	NH	CH ₂
CH ₂ OH	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	1	CO	NH	-
NH ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	1	CO	NH	-
NMe ₂	Me	Me	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	1	CO	NH	CH ₂
NHSO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CONH ₂	Me	Me	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	3	CO	NH	-
CONMe ₂	Me	Me	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Me	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-
CO ₂ CH ₂ Ph	Me	Me	1	CO	NH	-

【0079】

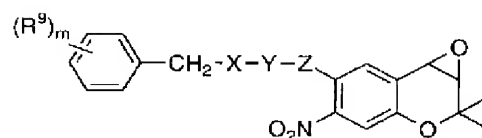
【化36】



R ¹	R ³	R ⁴	n
NO ₂	Me	Me	0
NO ₂	Me	Me	2
NO ₂	Me	Me	3
NO ₂	Me	Me	4
CN	Me	Me	0
CN	Me	Me	2
CN	Me	Me	3
CN	Me	Me	4
NO ₂	-(CH ₂) ₂ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₃ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₄ -		1
NO ₂	-(CH ₂) ₅ -		1
NO ₂	Et	Et	0
NO ₂	Et	Et	1
NO ₂	Et	Et	2
NO ₂	Et	Et	3
NO ₂	Et	Et	4
CN	Et	Et	1
NO ₂	n-Pr	n-Pr	1
CN	n-Pr	n-Pr	1
NO ₂	i-Pr	i-Pr	1
CN	i-Pr	i-Pr	1
NO ₂	n-Bu	n-Bu	1
NO ₂	i-Bu	i-Bu	1
NO ₂	t-Bu	t-Bu	1
NO ₂	n-Pe	n-Pe	1
NO ₂	n-Hex	n-Hex	1

【0080】

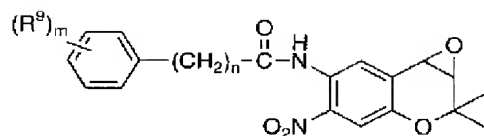
【化37】



R ⁹	m	X	Y	Z
p-OMe	1	CO	NMe	-
m,p-OCH ₂ O-	1	CO	NH	-
p-OMe	1	CO	NH	CH ₂
p-F	1	CO	NH	CH ₂
p-Me	1	CO	NH	CH ₂
m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	CH ₂
p-Br	1	CH ₂	NH	-
m,p-(OMe) ₂	2	CH ₂	NH	-
m,p-Me ₃	3	CH ₂	NH	-
p-NMe ₂	1	CH ₂	NH	-
p-OMe	1	CH ₂	NH	-
p-NHMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
m-OMe	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NHCONH ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-CN	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-NO ₂	1	CH ₂	NH	CH ₂
p-Ac	1	SO ₂	NH	-
p-CO ₂ Me	1	SO ₂	NH	-
p-CONH ₂	1	SO ₂	NH	-
p-COPh	1	SO ₂	NH	-
p-NHAc	1	SO ₂	NH	-
p-CF ₃	1	SO ₂	NH	-
p-OMe	1	NH	CO	NH
m,p-(OMe) ₂	2	NH	CO	NH
p-OCF ₃	1	NH	CO	NH

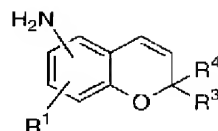
【0081】

【化38】

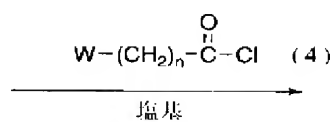


R ⁹	m	n
p-Cl	1	2
p-OMe	1	2
p-OMe	1	2
m,p-(OMe) ₂	2	2
p-NHMe	1	2
m-OMe	1	2
m-OMe	1	3
o-OMe	1	4
p-CN	1	2
p-Ph	1	1
p-Ac	1	4
p-CO ₂ Me	1	2
p-NHAc	1	2
p-NHCONH ₂	1	2
p-OEt	1	1
p-OMe	1	1
m,p-(OMe) ₂	2	1
p-OMe	1	1
p-F	1	1
p-NHMe	1	1
m-OMe	1	1
o-OMe	1	1
p-NO ₂	1	1
p-CN	1	1
p-NMe ₂	1	1
p-Me	1	1
o-OH	1	1
p-Cl	1	1
p-Ac	1	1
p-CO ₂ Me	1	1
p-NHAc	1	1

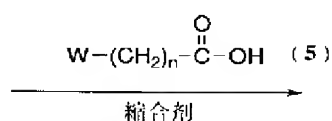
【0082】



(3)



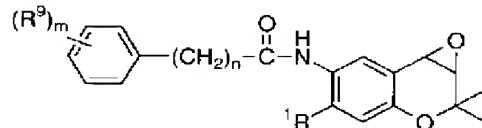
塩基



縮合剤

【0086】

【化39】



R ¹	R ⁹	m	n
NO ₂	m-Ph	1	1
CO ₂ Me	p-OMe	1	2
CO ₂ Me	p-OMe	1	1
CO ₂ Et	p-F	1	1
NO ₂	o-Ph	1	1
CO ₂ Me	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Et	m,p-(OMe) ₂	2	1
CO ₂ Me	m,p-Me ₃	3	1
CO ₂ Et	p-NMe ₂	1	1
CO ₂ Et	p-t-Bu	1	2
CO ₂ Et	p-NHMe	1	1
CO ₂ H	m-OMe	1	1
CO ₂ H	p-NH ₂	1	1
CO ₂ H	p-NHCONH ₂	1	1
Ac	p-CN	1	1
CO ₂ H	p-NO ₂	1	1
CO ₂ H	p-Ac	1	3
Ac	p-CO ₂ Me	1	1
Ac	p-CONH ₂	1	1
Ac	p-COPh	1	1
Ac	p-NHAc	1	1
Ac	p-CF ₃	1	4
Ac	p-OMe	1	1
CO ₂ Me	p-OCF ₃	1	1

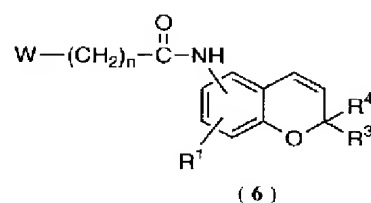
【0083】

【発明の実施の形態】

【0084】次に本発明化合物の製法を説明する。

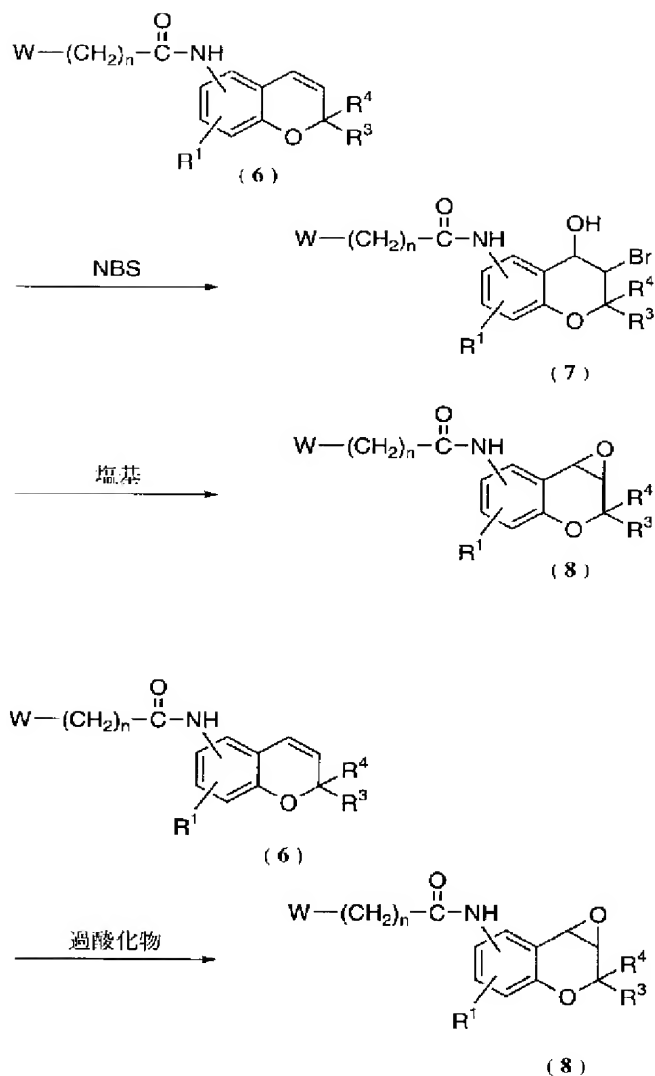
【0085】

【化40】



(6)

【化41】

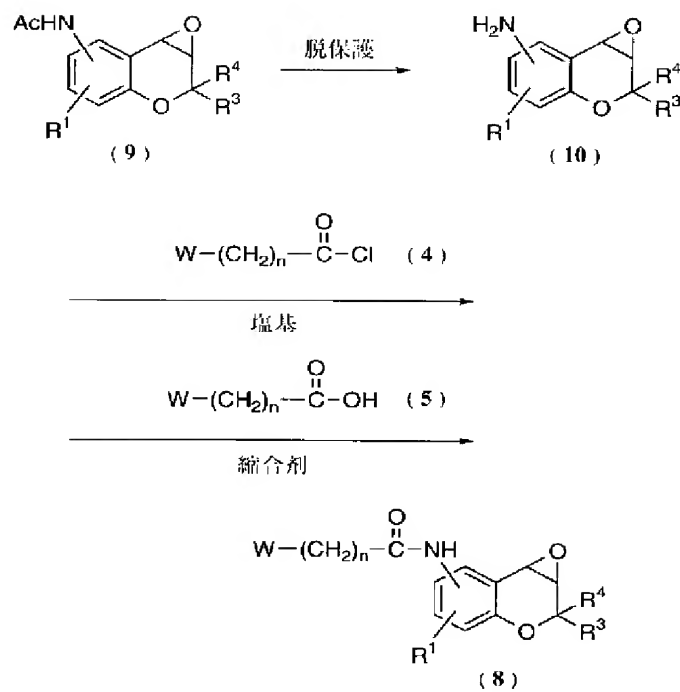


【0087】一般式(I)によって表される化合物のうち、XがC=O、YがNH、Zが結合を意味する化合物(6)や化合物(8)は、既知の方法(J. M. Evansら、J. Med. Chem. 1984, 27, 1127、J. Med. Chem. 1986, 29, 2194、J. T. NorthらJ. Org. Chem. 1995, 60, 3397や、特開昭56-57785号公報、特開昭56-57786号公報、特開昭58-188880号公報など)に記載の方法に従って合成できる。即ち、化合物(6)は、化合物(3)と酸塩化物(4)を塩基の存在

下反応させるか、あるいは化合物(3)とカルボン酸(5)を縮合剤を用いて反応させることにより得られる。また、化合物(8)は、化合物(6)をN-ブロモコハク酸イミド(NBS)でプロモヒドリン(7)とした後、塩基の存在下でエポキシ化することにより得られる。また化合物(6)を過酸化剤により直接エポキシ化しても良い。

【0088】

【化42】

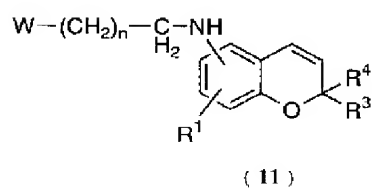
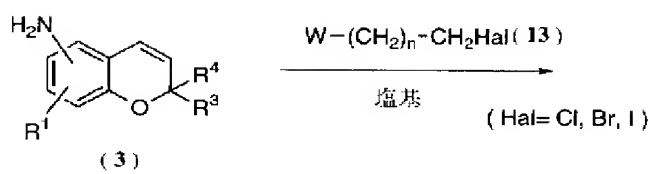
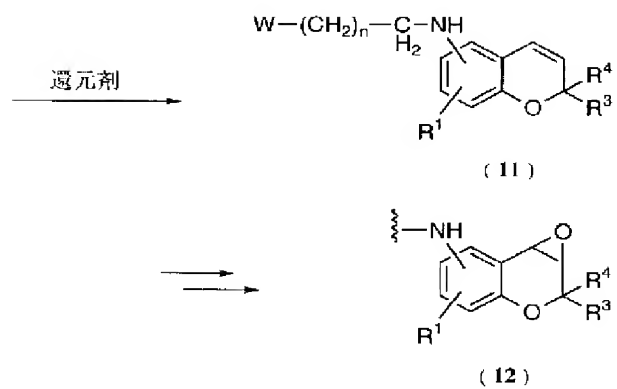
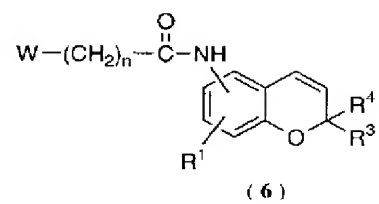


【0089】又、化合物(8)は、化合物(9) (J. M. Evansら、J. Med. Chem. 1984, 27, 1127、J. Med. Chem. 1986, 29, 2194、J. T. NorthらJ. Org. Chem. 1995, 60, 3397) のアセチル基を塩基を用いて脱保護した後、酸塩化物(4)を塩基の存在下反応させるか、カル

ボン酸(5)を縮合剤を用いて反応させることにより得られる。

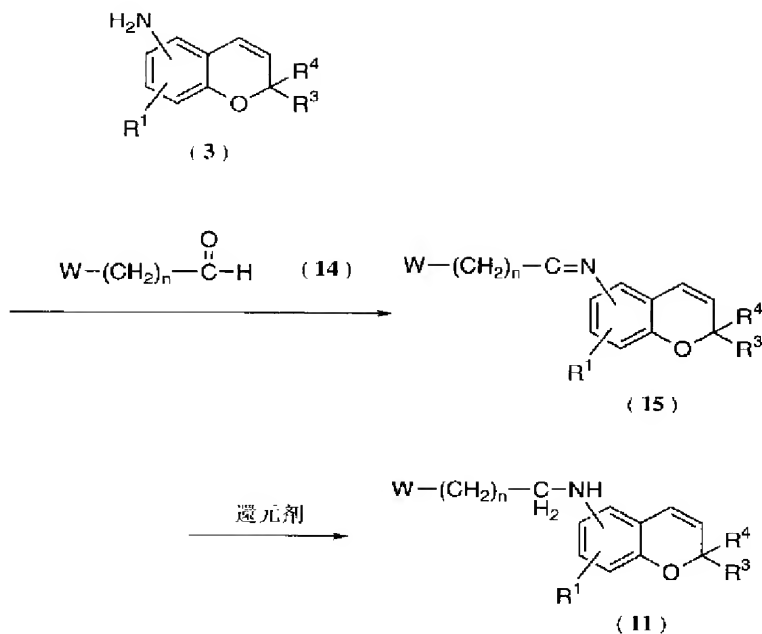
【0090】

【化43】



【0091】

【化44】

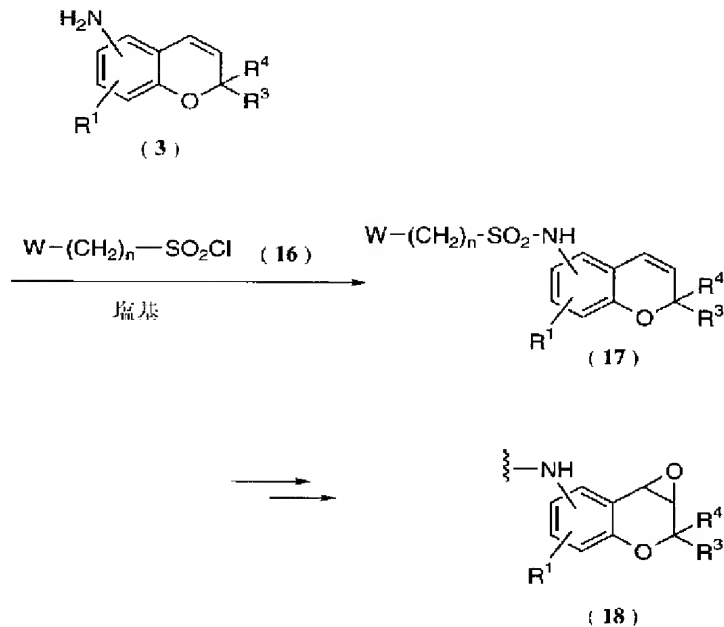


【0092】一般式(I)によって表される化合物のうち、XがCH₂、YがNH、Zが結合を意味する化合物(11)は、化合物(6)を還元剤を用いて還元することにより得られる。また、対応するエポキシド(12)は化合物(11)に対してエポキシド(8)を得る方法を用いることにより得られる。また、化合物(11)は、化

合物(3)を塩基の存在下、化合物(13)と反応させることにより得られる。又、化合物(3)とアルデヒド(14)を縮合させて得られる化合物(15)を、適当な還元剤を用いて還元することによっても得られる。

【0093】

【化45】

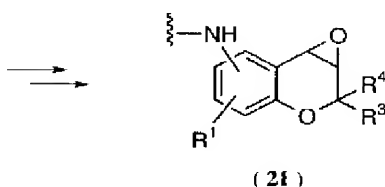
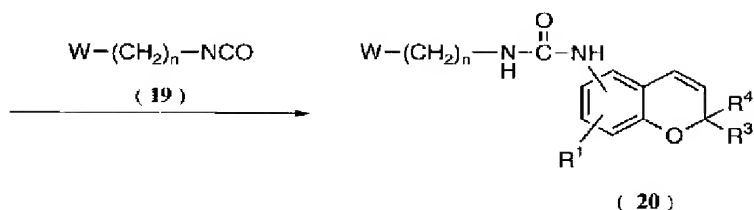
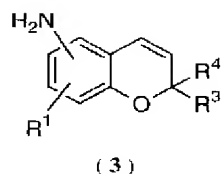


【0094】一般式(I)によって表される化合物のうち、XがSO₂、YがNH、Zが結合を意味する化合物(17)は、化合物(3)と化合物(16)を塩基の存在下反応させることにより得られる。また、対応するエポ

キシド(18)は、化合物(17)に対してエポキシド(8)を得る方法を用いることにより得られる。

【0095】

【化46】



【0096】一般式(I)によって表される化合物のうち、XがNH、YがC=O、ZがNHを意味する化合物(20)は、化合物(3)と化合物(19)を反応させることにより得られる。また、対応するエポキシド(8)は、化合物(20)に対してエポキシド(8)を得る方法を用いることにより得られる。

【0097】前述したように、本発明者らは一般式(I)で表わされる化合物には強い心拍数減少作用を有していることを見出した。心抑制作用がなく心拍数減少作用を有し、この作用に基づく心筋酸素消費の減少が心筋の運動負担を軽減し抗狭心症作用を示し、さらに有効不応期の延長により抗不整脈作用をもつと考えられる。そのため、本発明に係る化合物は、心臓運動にかかわる酸素消費あるいはエネルギー消費あるいは代謝を考慮した上での心臓血管疾患の治療及び心拍数減少作用を主に考えた治療にも有用であることが期待される。例えば、ヒトを含む哺乳動物の抗心不全剤として、あるいは心不全を誘発する心臓血管疾患の治療剤、例えば虚血性心疾患治療剤、抗体液貯留剤、肺高血圧症治療剤、弁膜症治療剤、先天性心疾患治療剤、心筋疾患治療剤、肺水腫治療剤、労作性狭心症治療剤、心筋梗塞治療剤、抗不整脈剤、抗心房細動剤として有用である。

【0098】本発明は、これらの治療に一般式(I)で表わされる化合物の有効な量を含む医薬組成物を提供する。

【0099】本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

【0100】本発明に係る化合物を含有する上記の薬学的又は獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約0.01~99.5%、好ましくは、約0.1~30%を含有する。

【0101】本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に又は獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は、本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

【0102】本発明化合物の臨床的投与量は、年齢、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003~1.5g、好ましくは、0.01~0.6g程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

【0103】本発明化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

【0104】注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレング

リコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

【0105】経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。坐剤は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

【0106】

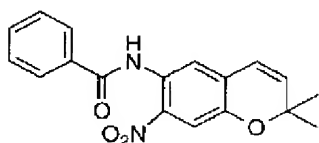
【実施例】以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0107】実施例1

6-(ベンゾイルアミノ)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(I-1)の合成

【0108】

【化47】



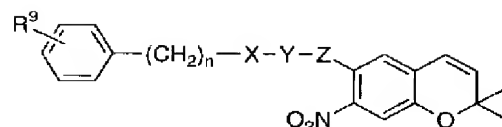
【0109】6-アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(Evans, J. M.ら J. Med. Chem. 1984, 27, 1127.に従って合成)(700 mg, 3.18 mmole)、トリエチルアミン(0.58 mL, 1.3 eq)のクロロホルム(10 mL)溶液に、0℃で塩化ベンゾイル(0.55 mL, 1.5 eq)を加え、0℃で3時間、室温で1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:1)で精製し、目的物(570 mg, 55%)をオレンジ色の固形物として得た。

【0110】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (s, 6H), 5.87 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.40-8.05 (m, 7H), 8.56 (s, 1H).

【0111】塩化ベンゾイルの代わりに化合物I-2～I-21に対応する酸塩化物(試薬として購入可能か、あるいは対応するカルボン酸より塩化チオニルを用いて合成できる。)を用い、実施例1と同様の方法で下記の化合物を得た。また、化合物I-8は酸塩化物の代わりにフェニルイソシアナートを用いた。

【0112】

【化48】



化合物 番号	R ⁹	n	X	Y	Z
I-2	H	1	CO	NH	-
I-3	H	2	CO	NH	-
I-4	m, p - (OMe) ₂	1	CO	NH	-
I-5	p-OMe	1	CO	NH	-
I-6	p-Me	1	CO	NH	-
I-7	p-Cl	1	CO	NH	-
I-8	H	0	NH	CO	NH
I-9	p-F	1	CO	NH	-
I-10	p-NO ₂	1	CO	NH	-
I-11	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
I-12	p-OMe	2	CO	NH	-
I-13	m-OMe	1	CO	NH	-
I-14	o-OMe	1	CO	NH	-
I-15	p-Ph	1	CO	NH	-
I-16	p-OEt	1	CO	NH	-
I-17	p-Br	1	CO	NH	-
I-18	o-Ph	1	CO	NH	-
I-19	m-Ph	1	CO	NH	-
I-20	p-NHAc	1	CO	NH	-
I-21	p-OH	1	CO	NH	-

【0113】化合物I-2

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 5.79 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.04-7.36 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.97 (b s, 1H).

MS (FAB) m/z: 157, 339 [M+1]⁺.

【0114】化合物I-3

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (s, 6H), 2.52-3.22 (m, 4H), 5.78 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.14 (s, 5H), 7.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.09 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 157 (bp), 353 [M+1]⁺.

【0115】化合物I-4

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 5.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.83 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 151 (bp), 399 [M+1]⁺.

【0116】化合物I-5

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.61-7.21 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z: 121 (bp), 369 [M+1]⁺.

【0117】化合物I-6

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105, 353 $[\text{M}+1]^+$ (bp).

【O118】化合物I-7

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 125 (bp), 373 $[\text{M}+1]^+$.

【O119】化合物I-8

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 5.78 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.90-7.54 (m, 7H), 8.16 (s, 1H), 9.69 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 157 (bp), 340 $[\text{M}+1]^+$.

【O120】化合物I-9

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.77-7.37 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 109 (bp), 357 $[\text{M}+1]^+$, mp. 160-162°C.

【O121】化合物I-10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.29-7.62 (m, 3H), 7.99-8.34 (m, 3H), 10.18 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 322 (bp), 383 $[\text{M}^+]$, mp. 188-191°C.

【O122】化合物I-11

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (s, 6H), 2.53-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 5.80 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.70 (s, 3H), 7.46 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 96 (bp), 413 $[\text{M}+1]^+$.

【O123】化合物I-12

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 6H), 2.48-3.18 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 5.82 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.66-7.28 (m, 4H), 7.49 (s, 3H), 8.31 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 383 $[\text{M}+1]^+$, mp. 100-102°C.

【O124】化合物I-13

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.76 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.64-6.96 (m, 3H), 7.08-7.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.99 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 369 $[\text{M}+1]^+$, mp. 82-83°C.

【O125】化合物I-14

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10$

Hz, 1H), 6.74-7.36 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.13 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 185 (bp), 369 $[\text{M}+1]^+$, mp. 103-104°C.

【O126】化合物I-15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.15-7.75 (m, 10H), 8.33 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 167 (bp), 415 $[\text{M}+1]^+$, mp. 103-105°C.

【O127】化合物I-16

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.77-7.39 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 135 (bp), 383 $[\text{M}+1]^+$, mp. 102-104°C.

【O128】化合物I-17

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 5.80 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 7.09-7.52 (m, 5H), 8.28 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 90 (bp), 416 $[\text{M}-1]^+$.

【O129】化合物I-18

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 3.77 (s, 2H), 5.87 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 9H), 7.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 205 (bp), 415 $[\text{M}+1]^+$.

【O130】化合物I-19

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 5.88 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.26-7.62 (m, 10H), 8.41 (s, 1H), 10.21 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 353 (bp), 415 $[\text{M}+1]^+$.

【O131】化合物I-20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 5.83 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.13-7.80 (m, 6H), 8.30 (s, 1H), 10.01 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 106 (bp), 395 $[\text{M}^+]$.

【O132】化合物I-21

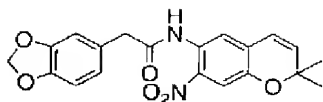
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.81 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 77 (bp), 354 $[\text{M}^+]$.

【O133】化合物I-22

【O134】

【化49】

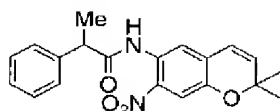


【0135】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.10 (bs, 1H).
MS (FAB) m/z : 135 (bp), 383 $[\text{M}+1]^+$, mp. 136-138 $^\circ\text{C}$.

【0136】化合物 I-23

【0137】

【化50】



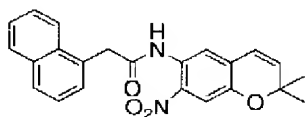
【0138】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.60 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 3.71 (q, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.36 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 58 (bp), 352 $[\text{M}^+]$.

【0139】化合物 I-24

【0140】

【化51】

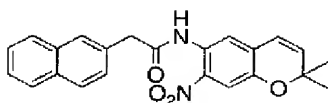


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 6H), 4.19 (s, 2H), 5.78 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7.35-8.15 (m, 8H), 8.34 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H).
MS (FAB) m/z : 141 (bp), 389 $[\text{M}+1]^+$, mp. 111-114 $^\circ\text{C}$.

【0141】化合物 I-25

【0142】

【化52】



【0143】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 5.79 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 7.30-8.00 (m, 8H), 8.33 (s, 1H), 10.15 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 141 (bp), 389 $[\text{M}+1]^+$, mp. 152-155 $^\circ\text{C}$.

【0144】化合物 I-26

【0145】

【化53】



【0146】化合物 I-5 (1.0 g, 2.7 mmole) の DMF (5 mL) 溶液に、 0°C で 60% 水素化ナトリウム (77 mg, 1.2 eq) を加え、 0°C で 10 分間攪拌した。さらに 0°C でヨウ化メチル (0.19 mL, 1.1 eq) を加え、 0°C で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物 (0.63 g, 61%) を茶色の油状物として得た。

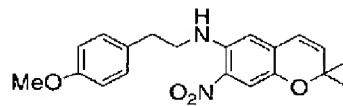
【0147】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.79 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 6.60-7.33 (m, 6H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 383 $[\text{M}+1]^+$.

【0148】化合物 I-27

【0149】

【化54】



【0150】6-アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (1.3 g, 6.0 mmole)、60% 水素化ナトリウム (0.20 g, 1.4 eq)、2-(4'-メトキシフェニル)ヨウ化エタン (2.4 g, 1.5 eq) の DMF (13 mL) 溶液を 100°C で 13 時間攪拌し、3 時間加熱還流した。溶媒を留去し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物 (0.58 g, 27%) を赤色の油状物として得た。

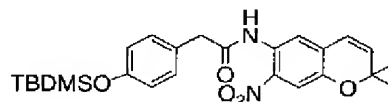
【0151】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 6H), 2.95 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.95 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 355 $[\text{M}+1]^+$ (bp).

【0152】化合物 I-28

【0153】

【化55】



【0154】6-(4'-ヒドロキシベンズイル)アミノ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン

(I-21) (0.10 g, 0.28 mmole)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (89 mg, 2.1 eq)、イミダゾール (75 mg, 4.0 eq) の DMF (1.0 mL) 溶液を室温で 5 時間撹拌した。溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して目的物 (0.13 g, 96%) を茶色の油状物として得た。

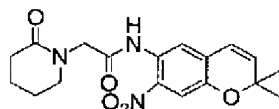
【0155】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.22 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.41 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 5.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 181 (bp), 469 [M^+].

【0156】化合物 I-29

【0157】

【化56】



【0158】 δ -バレロラクトム (63 mg, 0.64 mmole) の DMF (0.4 mL) 溶液に、室温で 60% 水素化ナトリウム (31 mg, 1.2 eq) を加え、65°C で 2.5 時間撹拌した。DMF 0.5 mL を加え、0°C に冷却した後、6-(クロロアセチルアミノ)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (48 mg, 0.16 mmole) の DMF (0.5 mL) 溶液を加え、室温で 4 時間撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物 51 mg (89%) を茶色の油状物として得た。

【0159】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.40-2.65 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.03 (bs, 1H).

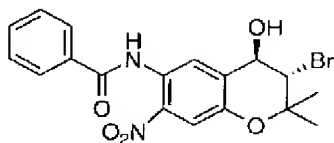
MS (EI) m/z : 139 (bp), 359 [M^+].

【0160】参考例 1

6-(ベンゾイルアミノ)-3-ブプロモ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール (II-1) の合成

【0161】

【化57】



【0162】6-(ベンゾイルアミノ)-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (I-1) (570 mg, 1.76 mmole) のジメチルスルホキシド (DMSO) (15 mL) と水 (1.2 mL) の混合溶液に、*N*-ブプロモコハク酸

イミド (688 mg, 2.2 eq) を加え室温で 23 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、目的物 (223 mg, 30%) を黄色のアモルファスとして得た。

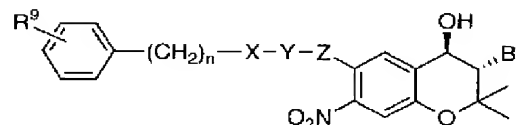
【0163】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.97 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.34-8.04 (m, 6H), 8.95 (s, 1H), 10.84 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 71 (bp), 421 [$\text{M}+1$] $^+$.

【0164】化合物 I-1 の代わりに化合物 I-2~I-13 を用い、参考例 1 の方法で下記の化合物を得た。

【0165】

【化58】



化合物番号	R ⁹	n	X	Y	Z
II-2	H	1	CO	NH	-
II-3	H	2	CO	NH	-
II-4	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-
II-5	p-OMe	1	CO	NH	-
II-6	p-Me	1	CO	NH	-
II-7	p-Cl	1	CO	NH	-
II-8	H	0	NH	CO	NH
II-9	p-F	1	CO	NH	-
II-10	p-NO ₂	1	CO	NH	-
II-11	m, p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
II-12	p-OMe	2	CO	NH	-
II-13	m-OMe	1	CO	NH	-

【0166】化合物 II-2

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 71 (bp), 435 [$\text{M}+1$] $^+$.

【0167】化合物 II-3

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.51-3.26 (m, 4H), 4.09 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 10$ Hz, 5 Hz, 1H), 7.16 (s, 5H), 7.48 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105 (bp), 449 [$\text{M}+1$] $^+$.

【0168】化合物 II-4

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.84 (s, 7H), 4.08 (d, $J = 9$ Hz, 1H),

4.88 (dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.70 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 151 (bp), 495 $[M+1]^+$.

【0169】化合物II-5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.31 (bs, 1H), 4.98 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.17-7.31 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.76 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 465 $[M+1]^+$.

【0170】化合物II-6

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 105 (bp), 449 $[M+1]^+$.

【0171】化合物II-7

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.92 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 125 (bp), 469 $[M+1]^+$.

【0172】化合物II-8

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.96-7.71 (m, 7H), 8.55 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 71, 319, 436 $[M+1]^+$ (bp).

【0173】化合物II-9

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz, 1H), 6.84-7.45 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.84 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 109 (bp), 453 $[M+1]^+$, mp. 153-156 °C.

【0174】化合物II-10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.08 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 5$ Hz, 10 Hz, 1H), 7.35-7.68 (m, 3H), 8.03-8.35 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 136 (bp), 479 $[M+1]^+$, mp. 171-174 °C.

【0175】化合物II-11

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.50-3.17 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.87 (bs, 1H), 4.08 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 4$ Hz, 10 Hz, 1H), 6.69 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.73 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 185 (bp), 508 $[M+1]^+$.

【0176】化合物II-12

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.50-3.20 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 9$ Hz, 1

H), 4.30 (bs, 1H), 4.90 (dd, $J = 4$ Hz, 9 Hz, 1H), 6.65-7.25 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 479 $[M+1]^+$, mp. 169-171 °C.

【0177】化合物II-13

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 5$ Hz, 9 Hz, 1H), 6.65-6.97 (m, 3H), 7.09-7.42 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.80 (bs, 1H).

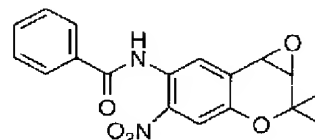
MS (FAB) m/z : 121 (bp), 465 $[M+1]^+$, mp. 141-142 °C.

【0178】実施例2

6-(ベンゾイルアミノ)-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(I-30)の合成

【0179】

【化59】



【0180】6-(ベンゾイルアミノ)-3-ブromo-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール(II-1)(223 mg, 0.53 mmole)の1,4-ジオキサン(5 mL)、水(2.5 mL)混合溶液に水酸化ナトリウム(25.5 mg, 1.2 eq)を加え、室温で1時間攪拌した。水で希釈した後に、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(147 mg, 81%)を黄色の固形物として得た。

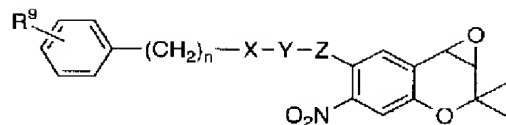
【0181】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.40-8.10 (m, 6H), 8.97 (s, 1H).

MS (FAB) m/z : 105 (bp), 341 $[M+1]^+$.

【0182】化合物II-1の代わりに化合物II-2~II-13を用い、実施例2の方法で下記の化合物を得た。

【0183】

【化60】



化合物 番号	R ⁹	n	X	Y	Z
I-31	H	1	CO	NH	-
I-32	H	2	CO	NH	-
I-33	m, p-(OMe) ₂	1	CO	NH	-
I-34	p-OMe	1	CO	NH	-
I-35	p-Me	1	CO	NH	-
I-36	p-Cl	1	CO	NH	-
I-37	H	0	NH	CO	NH
I-38	p-F	1	CO	NH	-
I-39	p-NO ₂	1	CO	NH	-
I-40	m,p-(OMe) ₂	2	CO	NH	-
I-41	p-OMe	2	CO	NH	-
I-42	m-OMe	1	CO	NH	-

【0184】化合物I-31

MS (FAB) m/z: 237 (bp), 355 [M+1]⁺.

【0185】化合物I-32

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.5-3.25 (m, 4H), 3.46 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.15 (s, 5H), 7.48 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 105 (bp), 369 [M+1]⁺.

【0186】化合物I-33

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.75-3.98 (m, 7H), 6.78 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.87 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 151 (bp), 415 [M+1]⁺.

【0187】化合物I-34

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.77-7.37 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.93 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 121 (bp), 385 [M+1]⁺.

【0188】化合物I-35

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 7.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 105 (bp), 369 [M+1]⁺.

【0189】化合物I-36

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.92 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 125 (bp), 389 [M+1]⁺.

【0190】化合物I-37

MS (FAB) m/z: 237 (bp), 356 [M+1]⁺.

【0191】化合物I-38

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.80-7.45 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 109 (bp), 373 [M+1]⁺.

【0192】化合物I-39

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.50 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 3H), 7.40-8.70 (m, 6H), 10.15 (bs, 1H).MS (EI) m/z: 83 (bp), 399 [M]⁺.

【0193】化合物I-40

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.53-3.18 (m, 4H), 3.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.89 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.71 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.87 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 151 (bp), 429 [M+1]⁺, mp. 93-95°C.

【0194】化合物I-41

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.47-3.17 (m, 4H), 3.46 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.57-7.22 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.82 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 71 (bp), 399 [M+1]⁺, mp. 136-137°C.

【0195】化合物I-42

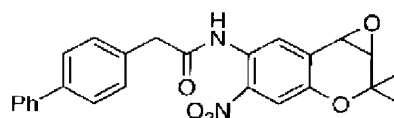
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.60-6.98 (m, 3H), 7.08-7.40 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.90 (bs, 1H).MS (FAB) m/z: 121 (bp), 385 [M+1]⁺.

【0196】実施例3

6-(4'-フェニルフェニルアセチルアミノ)-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (I-43) の合成

【0197】

【化61】



【0198】化合物I-15 (1.6 g, 3.86 mmole) のクロロホルム (10ml) 溶液に、0°Cで3-クロロ過安息香酸 (1.46 g, 2.2 eq) を加え、0°Cで4時間、室温で24時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、目的物 (1.47g, 89%) を淡黄色の固形物とし

て得た。

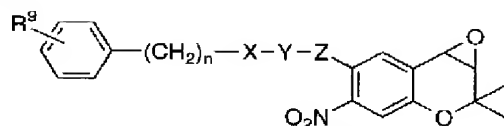
【0199】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.74 (m, 10H), 8.75 (s, 1H), 9.92 (bs, 1H).

MS (EI) m/z : 167 (bp), 430 [M^+], mp. 171-174°C.

【0200】化合物 I-15 の代わりに化合物 I-14, I-20 を用い、実施例 3 の方法で下記の化合物を得た。

【0201】

【化62】



化合物 番号	R ⁹	n	X	Y	Z
I-44	o-OMe	1	CO	NH	-
I-45	p-NHAc	1	CO	NH	-

【0202】化合物 I-44

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 6.73-7.43 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H).

MS (FAB) m/z : 121 (bp), 385 [$\text{M}+1$]⁺, mp. 134-135°C.

【0203】化合物 I-45

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.95 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.31 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.59 (m, 3H), 8.82 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H).

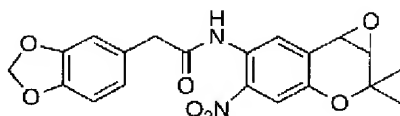
MS (FAB) m/z : 106 (bp), 412 [$\text{M}+1$]⁺.

【0204】化合物 I-15 の代わりに化合物 I-22 を用い、実施例 3 の方法で下記の化合物を得た。

【0205】化合物 I-46

【0206】

【化63】



【0207】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.88 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.73 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.96 (bs, 1H).

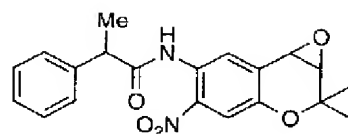
MS (FAB) m/z : 135 (bp), 399 [$\text{M}+1$]⁺, mp. 146-147°C.

【0208】化合物 I-15 の代わりに化合物 I-23 を用い、実施例 3 の方法で下記の化合物を得た。

【0209】化合物 I-47

【0210】

【化64】



【0211】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 3.46 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 3.78 (q, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H).

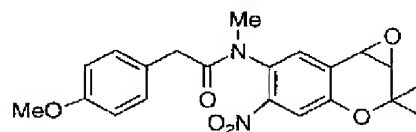
MS (EI) m/z : 105 (bp), 368 [M^+].

【0212】化合物 I-15 の代わりに化合物 I-26 を用い、実施例 3 の方法で下記の化合物を得た。

【0213】化合物 I-48

【0214】

【化65】



【0215】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24-3.81 (m, 7H), 6.74-6.87 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

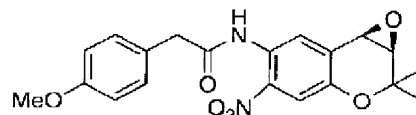
MS (EI) m/z : 352 (bp), 398 [M^+].

【0216】実施例 4

6-(4'-メトキシフェニルアセチルアミノ)-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (I-49) の合成

【0217】

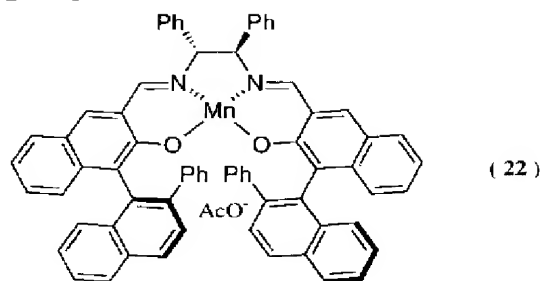
【化66】



【0218】化合物 I-5 (3.5 g, 9.5 mmole) の酢酸エチル (180ml) 溶液に、室温中サレンマンガン錯体 (22) (492.1 mg, 5 mol%)、4-フェニルピリジン-N-オキサイド (162.7 mg, 10 mol%) を加えた。0°C に冷却後、次亜塩素酸ナトリウム (1.645 mol/l) 溶液 (6.35 ml, 1.1 eq) を加え、0°C で 1 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、目的物 (2.69 g, 74%) を黄色の結晶として得た。

【0219】

【化67】

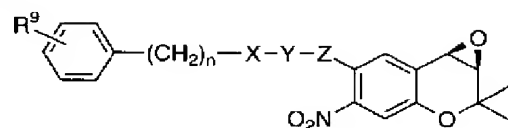


【0220】スペクトルデータは化合物I-5と完全に一致した。

【0221】化合物I-5の代わりに化合物I-16を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0222】

【化68】



化合物 番号	R ⁹	n	X	Y	Z
I-50	p-OEt	1	CO	NH	-
I-51	p-OTBDMS	1	CO	NH	-
I-52	o-Ph	1	CO	NH	-
I-53	m-Ph	1	CO	NH	-

TBDMS: tert-butyldimethylsilyl

【0223】化合物I-50

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.48 (d, J = 4Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.90 (d, J = 4Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7Hz, 2H), 6.77-7.36 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.94 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 107, 398 [M⁺], mp. 101-103°C.

【0224】化合物I-5の代わりに化合物I-28を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0225】化合物I-51

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.21 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.47 (d, J = 5Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.90 (d, J = 5Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.89 (bs, 1H).
MS (EI) m/z: 220 (bp), 485 [M⁺].
[α]_D²⁰ +4.0° (CHCl₃).

【0226】化合物I-5の代わりに化合物I-18を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0227】化合物I-52

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.52 (d, J = 4Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.91 (d, J = 4Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 9H), 7.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H).
MS (EI) m/z: 167 (bp), 430 [M⁺].

【0228】化合物I-5の代わりに化合物I-19を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0229】化合物I-53

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.52 (d, J = 4Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.94 (d, J = 4Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 10H), 8.83 (s, 1H), 10.11 (bs, 1H).

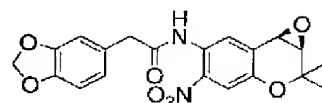
MS (EI) m/z: 167 (bp), 431 [M+]⁺.

【0230】化合物I-5の代わりに化合物I-22を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0231】化合物I-54

【0232】

【化69】



【0233】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.50 (d, J = 4Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.92 (d, J = 4Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.78 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.99 (bs, 1H).

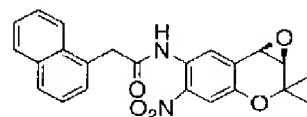
MS (EI) m/z: 135 (bp), 398 [M⁺], mp. 135-138°C.

【0234】化合物I-5の代わりに化合物I-24を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0235】化合物I-55

【0236】

【化70】



【0237】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 4Hz, 1H), 3.90 (d, J = 4Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.38-8.09 (m, 8H), 8.78 (s, 1H), 9.96 (bs, 1H).

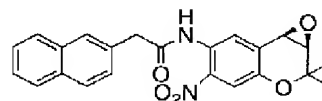
MS (EI) m/z: 141 (bp), 404 [M⁺].

【0238】化合物I-5の代わりに化合物I-25を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0239】化合物I-56

【0240】

【化71】



【0241】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.45 (d, J = 4Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.17-7.97 (m, 8H), 8.74 (s, 1H), 10.02 (bs, 1H).

MS (EI) m/z: 141 (bp), 404 [M⁺], mp. 140-142°C

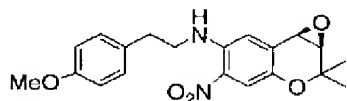
【0242】化合物I-5の代わりに化合物I-27を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0243】化合物I-57

【0244】

【化72】



【0245】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21(s, 3H), 1.56(s, 3H), 2.96(t, J = 7Hz, 2H), 3.49(d, J = 4Hz, 1H), 3.51-3.53(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.84(d, J = 4Hz, 1H), 6.83-6.88(m, 2H), 7.18(d, J = 8Hz, 2H), 7.62(s, 1H), 7.87(b s, 1H).

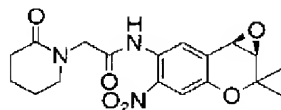
MS (EI) m/z: 370[M⁺] (bp).

【0246】化合物I-5の代わりに化合物I-29を用い、実施例4の方法で下記の化合物を得た。

【0247】化合物I-58

【0248】

【化73】



【0249】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.22(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.80-2.00(m, 4H), 2.40-2.60(m, 2H), 3.32-3.45(m, 2H), 3.50(d, J = 4.2Hz, 1H), 3.92(d, J = 4.2Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 7.51(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.40(bs, 1H).

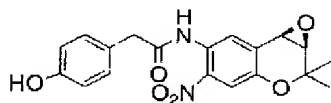
MS (EI) m/z: 140(bp), 375[M⁺]

【0250】実施例5

【0251】化合物I-59

【0252】

【化74】



【0253】6-(4-(7-ブチル-ジメチルシロキシ)ベンゾイル)アミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(I-22) (39mg, 0.080mmole), テトラブチルアンモニウムフルオリド1.0Mテトラヒドロフラン溶液(0.12mL, 1.5eq)のテトラヒドロフラン(0.39mL)溶液を0℃で1時間、室温で1時間攪拌した。水を加えて希釈した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物(24mg, 81%)を黄色の油状物として得た。

【0254】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24(s, 3H), 1.57(s, 3H), 3.53(d, J = 4Hz, 1H), 3.74(s, 2H), 3.94(d, J =

4Hz, 1H), 6.88(d, J = 8Hz, 2H), 7.20(d, J = 8Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 8.79(s, 1H), 10.04(bs, 1H).

MS (EI) m/z: 370[M⁺] (bp).

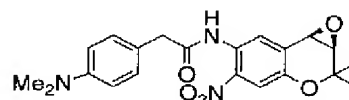
$[\alpha]^{20}_D +3.8^\circ$ (CHCl_3).

【0255】実施例6

【0256】化合物I-60

【0257】

【化75】



【0258】6-アセトアミド-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(Evans, J. M.ら J. Med. Chem. 1984, 27, 1127.に従って合成) (7.6g, 27mmole)、水酸化ナトリウム(5.6g, 5.0eq)の1,4-ジオキサン(152mL)、水(76mL)混合溶液を室温で4時間攪拌した。塩酸で中和後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて希釈、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後エタノール、ヘキサン混合溶媒中で再結晶し6-アミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(1.4g, 2%)を橙色の結晶として得た。4-ジメチルアミノフェニル酢酸(0.10g, 0.56mmole)、DMF(0.01mL)のジクロロメタン(1.0mL)溶液に、0℃で塩化チオニル(0.07g, 1eq)を加え、0℃で2時間攪拌する。0℃でトリエチルアミン(0.08mL, 1eq)を加え、0℃で10分間攪拌した後、6-アミノ-3,4-エポキシ-3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(66mg, 0.28mmole)、60%水素化ナトリウム(12mg, 0.31mmole)のDMF(0.7mL)溶液を0℃で10分間攪拌した溶液に0℃で滴下し、0℃で2時間攪拌した。水を加えた後、有機層を抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し目的物(25mg, 22%)を茶色の油状物として得た。

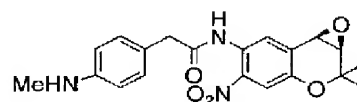
【0259】 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24(s, 3H), 1.58(s, 3H), 2.97(s, 6H), 3.53(d, J = 4Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.95(d, J = 4Hz, 1H), 6.77(d, J = 7Hz, 2H), 7.20(d, J = 7Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 8.82(s, 1H), 10.03(bs, 1H). MS (EI) m/z: 397[M⁺] (bp).

【0260】実施例7

【0261】化合物I-61

【0262】

【化76】



【0263】6-(4-N, N-ジメチルアミノフェニルアセチルアミノ)-3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン(I-60)(30mg, 0.075mmole)、酸化カルシウム(36mg, 8.5eq)のTHF(0.24ml)-メタノール(0.18ml)混合溶液に、0℃でヨウ素(43mg, 2.3eq)のTHF(0.04ml)溶液を加え、0℃で6時間攪拌した。ジクロロメタン(5ml)を加えた後不溶物をろ過し、得られたろ液に15%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物13mg(45%)を黄色の油状物として得た。

【0264】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24(s, 3H), 1.58(s, 3H), 2.85(s, 3H), 3.53(d, J = 4Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.95(d, J = 4Hz, 1H), 6.66(d, J = 7Hz, 2H), 7.16(d, J = 7Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 8.82(s, 1H), 10.03(bs, 1H). MS (EI) m/z: 120(bp), 383[M⁺]

[α]_D²⁵ -6.0° (CHCl₃).

【0265】〔製剤例〕

【0266】製剤例1

錠剤

本発明化合物	10g
乳糖	260g
微結晶セルロース	600g
コーンスターチ	350g
ヒドロキシプロピルセルロース	100g
CMC-Ca	150g
ステアリン酸マグネシウム	30g

全 量 1,500g

上記成分を常法により混合したのち1錠中に1mgの活性成分を含有する糖衣錠10,000錠を製造する。

【0267】製剤例2

カプセル剤

本発明化合物	10g
乳糖	440g
微結晶セルロース	1,000g
ステアリン酸マグネシウム	50g

全 量 1,500g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造する。

【0268】製剤例3

軟カプセル剤

本発明化合物	10g
PEG400	479g
飽和脂肪酸トリグリセリド	1,500g
ハッカ油	1g
ポリソルベート(Polysorbate)80	10g
全 量	2,000g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造する。

【0269】製剤例4

軟膏

本発明化合物	1.0g
流動パラフィン	10.0g
セタノール	20.0g
白色ワセリン	68.4g
エチルパラベン	0.1g
1-メントール	0.5g
全 量	100.0g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とする。

【0270】製剤例5

坐剤

本発明化合物	1g
ウィットップゾールH15*	478g
ウィットップゾールW35*	520g
ポリソルベート(Polysorbate)80	1g
全 量	1,000g

「* トリグリセリド系化合物の商標名
ウィットップゾール=Witepsol」

上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナに注ぎ冷却固化して1mgの活性成分を含有する1g坐剤1,000個を製造する。

【0271】製剤例6

注射剤

本発明化合物	1mg
注射用蒸留水	5mL

用時、溶解して用いる。

【0272】〔薬理試験例〕

【0273】心拍数に及ぼす効果

試験方法

ハートレー系雄性モルモットより心臓を摘出し、95%O₂/5%CO₂を通気したKrebs-Henseleit液中において右心房を分離した。標本は、31℃に維持した栄養液を満たしたオルガンバス中に1gの張力をかけて懸垂した。

【0274】栄養液を交換しながらの平衡化の後、標本にイソプロテレノールを累積的に適用して最大反応を求めた。薬物洗浄後、栄養液を交換しながら60分間の平衡化を行った後、各化合物を適用して作用を観察した。結果は、各化合物10μM、30μM、100μM及び300μM適用時における作用を、あらかじめ得たイソプロテレノールの最大反応を100%として変化率%で表した。

【0275】結果

本発明化合物は、濃度依存的な心拍数減少作用を示した。

【0276】

【表1】

実施例番号	心拍数変化率 (%)			
	10 μ M	30 μ M	100 μ M	300 μ M
I -5	-9.7	-14.6	-25	-100
I -29	-1.5	-6	-23.1	-49.3
I -34	-19.6	-60.7	-80.4	-83.9

【発明の効果】本発明化合物は、心拍数減少作用を示し、心機能の改善に有用である。従って、本発明は、有用な心不全治療剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	
C 0 7 D 405/12	2 0 7	C 0 7 D 405/12	2 0 7
	2 0 9		2 0 9
	2 1 3		2 1 3
	2 3 9		2 3 9
407/12	3 0 7	407/12	3 0 7
409/12	3 1 1	409/12	3 1 1
493/04	1 0 6	493/04	1 0 6 A

(72)発明者 柳原 一史
千葉県船橋市坪井町722番地 1 日産化学
工業株式会社中央研究所内

(72)発明者 山下 徹
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内